

MEDICAMENTOS RETIRADOS POR HEPATOTOXICIDAD

ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO

Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid
Valladolid

Significado de la retirada de los medicamentos

La retirada de un medicamento puede considerarse como un fracaso en la medida de que un gran esfuerzo económico y de investigación junto a unas expectativas de salud y también de negocio se ven defraudadas. En otro sentido, la retirada de un medicamento puede entenderse como un logro del sistema ya que cabe pensar que el desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento no es un proceso perfecto, incluso podríamos decir que no lo puede ser —se han aducido numerosas razones—; bajo esta consideración la detección de problemas graves de seguridad de los medicamentos y la retirada subsiguiente supondrían una garantía de este sistema; una garantía que va a ser percibida por la sociedad de una forma evidente. Hay que decir a este respecto que solo las sociedades avanzadas poseen sistemas que garanticen de forma fehaciente intervenciones de este tipo encaminadas a salvaguardar la salud pública.

El hígado un órgano vulnerable

Los medicamentos tienen en mayor o menor grado la capacidad de difundir por el organismo a través de las distintas barreras orgánicas debido a su liposolubilidad. El hígado se encuentra entre los lugares donde se produce la absorción de los fármacos y los lugares en que actúan. En el hígado los medicamentos se transforman en otras sustancias menos liposolubles, menos difusibles y por tanto más fácilmente eliminables. Las moléculas en el hígado adquieren sustituyentes que las hacen más polares, también se facilita la unión a otras moléculas como el ácido sulfúrico o el glucurónico, en lo que se llama conjugación haciendo el producto final más voluminoso. El resultado de todo ello es dificultar su difusión y facilitar la eliminación de estas sustancias bien sea por la bilis o por la orina. Puede decirse que la mayor parte de las sustancias ajenas al organismo, los xenobióticos, pasan por el hígado. Es este paso por el hígado el que entraña un riesgo de lesión para este órgano; los fármacos pueden por bien por si mismos o a través de alguno de sus, en ocasiones, múltiples metabolitos, causar una lesión.

No es de extrañar por tanto que 8 de los 22 medicamentos retirados entre 1990 y 1999 en España por razones de seguridad lo fueran por toxicidad hepática. En EE.UU. se ha estimado que más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en ese país es de origen medicamentoso. En términos generales las reacciones adversas aparecen con mas frecuencia en la piel y en el aparato digestivo, sin embargo estas suelen ser leves; las reacciones en el hígado son menos frecuentes pero por lo general mas graves y pueden llevar a la retirada del medicamento del mercado. Como órgano, el hígado es el blanco de las reacciones que en una mayor proporción dan lugar a retiradas de fármacos; ningún otro órgano u otro tipo de reacciones son causa por si sola de un número tan elevado de intervenciones reguladoras.

Mesa redonda 2: ponencia 1

Uno de los fármacos que con más frecuencia se ha asociado a hepatotoxicidad ha sido el paracetamol. A dosis terapéuticas no suele producir hepatotoxicidad pero a dosis elevadas resulta muy hepatotóxico. El paracetamol está implicado en un elevado porcentaje de las intoxicaciones medicamentosas intencionales que se producen de ahí la importancia que tiene la atención. Debido a su amplio uso en todo el mundo las actuaciones encaminadas a minimizar este riesgo tendrán sin duda una gran repercusión sanitaria.

Medicamentos retirados debido a hepatotoxicidad

En la tabla 1 se presentan algunos medicamentos retirados del mercado a causa de su hepatotoxicidad; la serie se refiere tanto a medicamentos que han sido retirados del mercado en España como en otros países. Con la serie que se presenta se quiere llamar la atención sobre la diversidad de moléculas y grupos farmacológicos así como la variación de los tiempos que estos fármacos permanecieron en el mercado.

Tabla 1. Medicamentos retirados del mercado en España por hepatotoxicidad¹

Medicamento	Fecha de autorización ² - fecha de retirada (período transcurrido)	Comentarios
Pirprofeno	1987-1990 (>3 años)	Debido a la notificación de casos: limitación de la duración del tratamiento, disminución de las dosis inicialmente recomendadas en 1989; al final retirada de este AINE por parte del laboratorio
Cincofero	1987-1992 (5 años)	Analgésico y antipirético, usado en preparados para el tratamiento de la gota
Bendazaco	1987-1993 (6 años)	Antiinflamatorio no esteroideo
Droxicam	1987-1994 (7 años)	Antiinflamatorio no esteroideo del grupo de los oxicams
Clormezanona	1962-1997 (>35 años)	Relajante del músculo esquelético; acción depresora del sistema nervioso central similar a meprobamato.
Ebrotidina	1997-1998 (>1 año)	32 casos notificados en España para este antihistamínico H ₂ , con 2 casos de cirrosis hepática y 2 trasplantes de hígado.
Tolcapona	1997-1998 (>1 año)	6 casos de hepatitis fulminante, 2 de ellos fatales. 152 casos documentados de alteraciones hepáticas graves, 9 con desenlace de muerte o trasplante hepático, comunicados desde la primera autorización en Estados Unidos
Trovafloracino y alatrofloracino	1998-1999 (>1 año)	Suspensión cautelar en España
Nimesulida	1996-2002 (6 años)	Autorizado en 1981 para tratamiento de desintoxicación, fundamentalmente alcohólica con una duración máxima de cuatro semanas. Retirado definitivamente
Tetrabamato	1987-2002 (>5 años)	50 casos de daño hepático y 11 muertes
Nefazodona	1993-2003 (>10 años)	4 casos sospechosos en España, 1 requirió ingreso hospitalario. 9 casos en Francia relacionados con Exolise.
Té verde ³	2000-2003 (<3 años)	Se comercializó solo en España, 2 notificaciones por hepatitis. Se han notificado casos de reacciones hepáticas graves, con desenlace mortal a nivel internacional para una molécula análoga, la benzbromarona.
Benciodarona ⁴	1987-2004 (<17 años)	

1 Además de los medicamentos retirados, otros han sido objeto de medidas reguladoras recientes de distinta índole debido a su hepatotoxicidad, es el caso de nevirapina, leflunomida y benzbromarona.

2 La fecha de autorización puede no coincidir con la fecha en la que se comercializó ese principio activo.

3 Extracto alcohólico de *Camelia sinensis* "Exolise".

4 También se desautorizó el uso de combinaciones a dosis fijas de benciodarona + alopurinol.

Mesa redonda 2: ponencia 1

Enseñanzas de estas crisis

Las propias características del desarrollo de los fármacos entrañan insuficiencias desde el punto de vista del conocimiento de la seguridad de los fármacos difícilmente salvables. Estas insuficiencias son de sobra conocidas y es por ello que se dice que los medicamentos salen al mercado “en libertad condicional”. La realidad por tanto es que una vez que los fármacos son comercializados aparecen en ocasiones reacciones que previamente no se habían sospechado. La primera enseñanza, aunque parezca obvia, es la de su existencia, su posibilidad. Estas reacciones que no se habían atisbado antes de comercializar el fármaco son posibles y además pueden tener una enorme trascendencia desde el punto de vista de la salud pública.

Algunos casos de hepatotoxicidad como los producidos por la ebrotidina o por la nimesulida parecen estar ligados a la forma de uso; la hepatotoxicidad aparecería después de periodos prolongados de exposición al fármaco. Cabría pensar que unas oportunas normas de uso evitarían estas reacciones pero lo cierto es que cuando el medicamento sale al mercado la enorme variedad de situaciones en que es utilizado dificulta el cumplimiento estricto de esas normas. Un exceso de confianza en el cumplimiento de las normas establecidas podría retrasar la detección de problemas graves de toxicidad y por tanto retrasar la adopción de medidas reguladoras.

En el diagnóstico diferencial de una lesión hepática tienen que ser considerados siempre los medicamentos como posibles agentes causales. Habría que llevar a cabo una anamnesis cuidadosa a este respecto intentando identificar medicamentos u otras sustancias como hierbas o los llamados complementos dietéticos como posibles causas de la reacción.

La retirada de un medicamento puede entrañar la prosecución de una causa legal con el fin de que los afectados reciban la indemnización correspondiente. Puesto que esta práctica se extenderá y será una práctica habitual, las personas que trabajan en los sistemas de farmacovigilancia deberían discutir la actitud a adoptar en estos casos.

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. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-85.
3. Capella D, Bruguera M, Figueras A, Laporte J. Fluoxetine-induced hepatitis: why is postmarketing surveillance needed? Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 545-6.
4. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. Expert Opin Drug Saf 2003; 2: 249-62.
5. Carvajal GP, Garcia D, Sanchez SA, Velasco MA, Rueda D, Lucena MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. J Clin Psychiatry 2002; 63: 135-7.
6. Garcia Ortega P, Jose Navarro J, Carvajal A, Garcia del Pozo J. Cholestatic hepatitis by ticlopidin. Med Clin (Barc) 2001; 116: 117.

Mesa redonda 2: ponencia 1

7. Castillo JR, Torello J, Hernandez A. Liver injury caused by ebrotidine: a new example of the utility of the postmarketing surveillance. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 187-9.
8. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80.
9. Carvajal A, Macia MA, del Pozo JG, de Abajo F. Small risk ratios may have strong public health impact. *Br Med J* 2003; 327: 1050-1.
10. Macia MA, Carvajal A, Garcia del Pozo J, Vera E, del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 596-7.
11. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 217-26.