

MÒNICA SABATÉ GALLEGO

# RISC D'HEPATOTOXICITAT AGUDA GREU ASSOCIADA A L'ÚS DE MEDICAMENTS

TESI DOCTORAL

Dirigida per la Dra. Luisa Ibáñez Mora

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia



Universitat Autònoma  
de Barcelona

Barcelona

2015



## PRESENTACIÓ

Aquesta tesi es presenta com a compendi de publicacions i com a part de la recerca realitzada en el grup de Farmacologia Clínica del VHIR, servei de Farmacologia Clínica de l'hospital Universitari Vall d'Hebron, departament UAB, dins la seva línia de recerca d'hepatotoxicitat.

L'hepatotoxicitat aguda de causa no infecciosa, ni obstructiva ni metabòlica està sovint relacionada amb fàrmacs. En els darrers 30 anys l'hepatotoxicitat ha estat una de les principals causes de retirada de fàrmacs del mercat.

Les dades d'incidència de l'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs s'han recollit en diversos estudis farmacoepidemiològics utilitzant principalment grans bases de dades. La seva incidència varia en funció dels criteris d'hepatotoxicitat utilitzats, i varia de 8,9 a 406 casos per milió d'habitants i per any.

Per altra banda tot i que les dades de mortalitat són escasses, en alguns estudis epidemiològics s'ha vist que la letalitat pot arribar a ser del 12,7% i el percentatge de pacients sotmesos a trasplantament de entre el 3% i el 4,7%.

Per tal d'obtenir dades d'incidència de l'hepatotoxicitat i del seu risc relacionat amb l'ús de fàrmacs en el nostre entorn i poder conèixer les seves característiques clíniques i la seva evolució, es va decidir crear una xarxa col·laborativa de 12 hospitals de l'àrea de Barcelona que cobrien una població de  $2,7 \times 10^6$  habitants majors de 15 anys de gener de 1993 fins desembre de 1999. Es van incloure els pacients que complien determinats criteris clínics

independentment de la seva exposició a fàrmacs, el que va permetre evitar un biaix d'inclusió de pacients exposats a fàrmacs hepatotòxics.

La recollida de 126 casos que complien uns criteris d'inclusió estrictes i que implicaven una expressió clínica suficientment greu com per requerir demanda assistencial (seguint els criteris de classificació per patrons de la conferència internacional (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)), va permetre realitzar un càlcul de la incidència, letalitat i mortalitat de l'hepatotoxicitat greu no relacionada amb causa infecciosa, obstructiva o metabòlica així com una primera descripció de la seva exposició a medicaments.

Posteriorment es va realitzar una anàlisi, seguint la metodologia del cas-població per tal de poder estimar el risc d'hepatotoxicitat aguda relacionada amb més d'una trentena de fàrmacs . La metodologia d'anàlisi tot i que és coneguda i que hi ha publicats alguns exemples pot aportar coneixement i experiència en aquest camp. En una patologia com l'hepatotoxicitat aguda en què cal un seguiment del pacient des del inici de la malaltia per tal de poder descartar altres causes diferents al fàrmacs es fa difícil la selecció de controls per utilitzar en un disseny observacional de casos i controls tradicional, ja que es triga a diagnosticar el cas i no permet seleccionar els controls en el temps adequat. A més el mètode cas-població és útil quan la prevalença d'exposició entre els controls és baixa i quan els casos són poc freqüents, ja que en aquests casos l'estimació del risc relatiu amb la metodologia de casos i controls té un valor limitat. La publicació d'un llistat de fàrmacs àmpliament utilitzats en atenció primària ordenats per grups terapèutics i per gradació de risc pot ser útil en la pràctica clínica habitual en el diagnòstic diferencial i en el maneig dels pacients que es presenten amb alteracions de les proves de funció hepàtica i/o bé amb icterícia.

Entre els resultats d'aquesta primera publicació destaquem el moderat risc relatiu d'hepatotoxicitat associat a l'ús de paracetamol (PCT) a dosis terapèutiques (els casos d'intoxicacions i sobredosis no es van incloure en l'estudi). Donat que hi

havia pocs casos publicats d'hepatotoxicitat relacionada amb l'ús a dosis terapèutiques d'aquest fàrmac i que la informació que hi havia publicada fins al moment era poc concloent, es va decidir realitzar una anàlisi més qualitativa d'aquests casos per tal de poder aportar més informació que ajudés al maneig clínic d'aquests pacients. En aquesta anàlisi més qualitativa es va utilitzar una eina per realitzar de manera sistemàtica l'atribució de causalitat "CIOMS/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)" específica per a les reaccions d'hepatotoxicitat; aquesta eina ens va permetre categoritzar l'associació de causalitat dels casos exposats a paracetamol. A més vam poder descriure'n les seves limitacions.

A partir dels resultats d'aquesta línia de recerca s'han obert altres vies de treball. Els fàrmacs que van resultar amb una estimació de risc més elevada van ser els antituberculosos. L'associació era ja coneguda però calia generar més coneixement sobre la possibilitat d'establir factors predictors. Per l'estudi d'aquest tipus de reaccions adverses un abordatge integratiu a partir de diverses tècniques com la proteòmica o la genòmica poden permetre un millor coneixement dels mecanismes implicats en la reacció i la identificació dels factors de risc. Per aquest motiu es va realitzar un projecte amb finançament FIS per l'estudi de marcadors proteòmics predictors d'hepatotoxicitat associada a antituberculosos (EC10-267), que actualment està en fase d'anàlisi. En relació amb aquest darrer estudi s'ha col·laborat amb la xarxa IDILIC (International Drug-Induced Liver Injury Consortium), per l'estudi genètic de les reaccions d'hepatotoxicitat. A més en el projecte europeu Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by an European Consortium (PROTECT) ( FP/2007-2013 , IMI n°115004) s'ha realitzat una revisió sistemàtica per tal d'obtenir les estimacions de risc d'hepatitis aguda amb relació a l'ús de macròlids i amoxicil·lina-àcid clavulànic, per tal de poder estimar el risc atribuïble poblacional en una fase posterior del projecte.

## PRESENTACIÓ

Paraules clau: farmacoepidemiologia, farmacovigilancia, hepatotoxicitat, lesió hepàtica aguda, estudi prospectiu, atribució de causalitat.

## AGRAÏMENTS

Vull agrair la col·laboració de totes aquelles persones que han fet possible la realització d'aquesta tesi.

En primer lloc a la directora de la tesi Dra. Luisa Ibáñez que va confiar en mi per dur a terme el treball que conformen els dos articles d'aquesta tesi i que va introduir-me en el món de la farmacoepidemiologia. També vull agrair a la Eulàlia Perez i al Dr. Xavier Vidal la possibilitat de poder compartir amb ells, el treball científic en equip. En aquest moment de la tesi puc afirmar que ha estat una grata experiència, que m'ha permès, no només madurar com a científica, sinó també créixer com a persona.

Als hepatòlegs i digestòlegs firmants dels articles per la seva visió de l'estudi i la seva bona predisposició a totes les nostres propostes.

Al Dr. Joan-Ramon Laporte i a tot el personal de la FICF (farmacòlegs, infermeres, informàtics i administratius) que d'una manera o altra m'han ajudat en l'elaboració d'aquesta tesi.

Finalment m'agradaria agrair a la família, tots ells interessats en les meves passes com a investigadora, sempre preguntant-me pels meus avenços.





## LLISTA ABREVIATURES

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals

ALT: alaninaaminotransferases

AST: aspartataminotransferases

AAS: àcid acetisalicílic

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

DDD: dosi diària definida

FA: fosfatases alcalines

GPRD: General Practice Research Database

IC: interval de confiança

ICD-8-CM: International Classification of Diseases 8<sup>ena</sup> revisió Clinical Modification

IECAs: inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina

ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

LHA: Lesió hepàtica aguda

LSN: límit superior de la normalitat

NAPQI: N-acetil-p-benzoquinona imina

OR: Odds Ratio

OTC: *over the counter*, medicaments de venda sense prescripció

PCT: paracetamol

PEPI: Programs for EPIdemiologists

SALT: Study of Acute Liver Transplant

RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method

RR: risc relatiu

TA: transaminases



## LLISTAT DE PUBLICACIONS

Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series.

Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR. BMC Gastroenterol. 2011 Jul 15;11:80. doi: 10.1186/1471-230X-11-80.

Risk of acute injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey.

Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jun 15;25(12):1401-9.



## ÍNDIX

PRESENTACIÓ .....	3
AGRAÏMENTS .....	7
LLISTA ABREVIATURES .....	9
LLISTAT DE PUBLICACIONS .....	11
INTRODUCCIÓ .....	15
MÈTODES .....	33
Definició dels casos .....	34
Detecció dels casos i recollida de dades .....	36
Revisió i acceptació dels casos .....	37
Dia índex .....	38
Fàrmacs d'interès .....	38
Anàlisi de les dades: estudi cas-població .....	39
Atribució de causalitat .....	41
RESULTATS .....	43
DISCUSSIÓ .....	63
Fortaleses i limitacions .....	71
Implicacions per a la pràctica clínica i futur .....	74
CONCLUSIONS .....	79
BIBLIOGRAFIA .....	81
ANNEX I .....	97
ANNEX II .....	119
ANNEX III .....	125
ANNEX IV .....	129
ANNEX V .....	143

|

## INTRODUCCIÓ

L'hepatotoxicitat aguda de causa no infecciosa, ni obstructiva ni metabòlica ha estat sovint relacionada amb fàrmacs. En els darrers 30 anys l'hepatotoxicitat ha estat una de les principals causes de retirada de fàrmacs del mercat (1,2) (veure taula 1), i de que nous fàrmacs en desenvolupament no arribin a comercialitzar-se (3). A més és una de les principals causes d'insuficiència hepàtica aguda, 13% als Estats Units (3). Tot i que la incidència d'hepatotoxicitat aguda és relativament baixa, varia de 8,9 a 406 casos per milió d'habitants i per any (4), s'ha descrit que fins un 10% dels pacients que presenten icterícia de causa farmacològica poden morir (5).

**Taula 1. Fàrmacs retirats del mercat per motius de seguretat 1975-2000\***

Nom del fàrmac		Data d'aprovació del fàrmac	Alerta	Temps fins a la retirada (anys)
Azaribina	Dermatològic (psoriasi)	1 gener, 1975	Tromboembolisme	2,4
Ticrinafèn	Antihipertensiu	2 maig, 1979	Hepatotoxicitat	0,7
Zomepirac sòdic	Analgèsic, antiinflamatori no esteroïdal	28 octubre, 1980	Anafilaxia	2,3
Benoxaprofèn	Analgèsic, antiinflamatori no esteroïdal	19 abril, 1982	Icterícia	0,3
Suprofèn	Analgèsic, antiinflamatori no esteroïdal	24 desembre, 1984	Dolor en punta de costat	1,3
Maleat de nomifensina	Antidepressiu	31 desembre, 1984	Anèmia hemolítica	1,4
Terfenadina ♦	Antihistaminic	8 maig, 1985	Interaccions farmacològiques que causen cardiotoxicitat	12,8

## INTRODUCCIÓ

Encainida ♦	Antiarrítmic	24 desembre, 1986	Augment de mortalitat en pacients amb arrítmies ventriculars assintomàtica	5
Astemizole ♦	Antihistamínic	29 desembre, 1988	Interaccions	10,5
Temafloracina	Antibiòtic, fluoroquinolona	30 gener, 1992	Anèmia hemolítica	0,3
			Hipoglucèmia en gent gran	0,3
			Insuficiència renal	0,3
			Alteració de proves hepàtiques	0,3
			Coagulopatia	0,3
Flosequinan	Insuficiència cardíaca congestiva	30 desembre, 1992	Augment de la mortalitat	0,5
Cisaprida ♦	Alteracions pèptiques	29 juliol, 1993	Interaccions farmacològiques que produeixen cardiotoxicitat	6,6
Troglitazona ♦	Antidiabètic	29 gener, 1997	Insuficiència hepàtica	3,1
Dihidroclorid de mibefradil	Antihipertensiu, bloquejador dels canals del calci	20 juny, 1997	Interaccions farmacològiques	1
Bromfenac sòdic	Analgèsic, antiinflamatori no esteroïdal	15 juliol, 1997	Insuficiència hepàtica	1
Grepafloxacina	Antibiòtic, fluoroquinolona	6 novembre, 1997	Esdeveniments cardiovasculars	2

\*Tots els fàrmacs van ser aprovats entre 1975 i 1999.

♦Fàrmacs que tenien una alerta prèvia a la retirada en el *Physician's Desk Reference*

Les dades d'incidència de l'hepatotoxicitat aguda de causa no infecciosa, ni obstructiva ni metabòlica prèvies al nostre estudi provenien de diversos estudis farmacoepidemiològics retrospectius (veure taula 2). Les desigualtats en les incidències es devien a diferències en el disseny dels estudis, en els criteris diagnòstics, en la definició dels casos i en les poblacions d'on provenien els casos i el seguiment aplicat en cada estudi (4,6). Els 6 estudis revisats abans de la publicació de les dades d'incidència del nostre estudi es van realitzar



durant els anys 1977-1994 (4,6), el nombre de pacients inclosos en cada un dels estudis va variar de 3 en l'estudi de Walker (7) als 512 de l'estudi d'Amdal (8). A més, alguns dels estudis van incloure els casos d'hepatitis aguda amb un augment moderat dels enzims hepàtics que no sempre comportaven la presentació de simptomatologia clínica.

Un aspecte del disseny que permet explicar les diferències d'incidència entre els diferents estudis, és el mètode que es va utilitzar per fer la detecció dels casos. De tots els estudis revisats la detecció dels casos es va fer a partir de registres electrònics de diagnòstics d'ingrés o alta hospitalaris excepte en l'estudi de Byron (9) en el que es van detectar els casos derivats a una unitat sense ingrés de patologia hepàtica d'una ciutat del Canadà.

També és important saber quins codis diagnòstics es van utilitzar per a la detecció dels casos. En 4 estudis (8,7,10,11) es van incloure hepatitis de qualsevol causa, entre les que hi havia "toxic hepatitis" (8) (codi ICD-8-CM), i "drug-induced hepatitis" (7,9) (codi ICD-9-CM). En l'altre estudi es van utilitzar diagnòstics inespecífics de patologia hepàtica (12) (dos codis ICD-9-CM "acute necrosis", "hepatitis unspecified"). En un estudi es van comparar tres estratègies de cerca per identificar els casos d'hepatitis aguda relacionada amb quatre fàrmacs seleccionats, utilitzant els diagnòstics d'alta codificats amb ICD-9-CM; l'estratègia de cerca que va proporcionar el major nombre de casos d'hepatitis aguda va resultar ser altament costosa per poder ser útil en recerca, i les estratègies més específiques alhora van resultar menys sensibles i van detectar menor nombre de casos (13). Per tant, els autors van concloure que l'ús de codis diagnòstics ICD-9-CM per identificar efectes adversos rars, com l'hepatitis aguda, és problemàtic i destacaven la necessitat de realitzar una recollida prospectiva dels casos en xarxa.

A més, els criteris d'inclusió utilitzats van ser l'alteració d'enzims hepàtics sense més especificació, en els estudis de Almdal, Beard, Carson i Byron (8-10,12). En l'estudi de Duh (11) es van utilitzar criteris més concrets, com l'augment dues vegades per sobre del límit superior de normalitat de les alaninaaminotransferases (ALT), fosfatases alcalines (FA) o de la bilirubina. En l'estudi de Walker (7) es va utilitzar un criteri clínic d'hepatitis simptomàtica.

Pel que fa a la positivitat dels marcadors virals rarament han estat un criteri d'exclusió de manera sistemàtica, encara que els casos obvis d'hepatitis de causa vírica A o B es van excloure; només en dos estudis, el de Duh (11) i Byron (9), estaven disponibles les proves per al diagnòstic de l'hepatitis C.

Només en els estudis, el de Duh (11) i Byron (9), estaven disponibles les proves per al diagnòstic de l'hepatitis C. En la resta d'estudis es van excloure els casos obvis d'hepatitis de causa vírica A o B, però la positivitat dels marcadors virals no va ser un criteri d'exclusió que es valorés de manera sistemàtica.

Una altre variable que podria justificar les diferències d'incidència entre els diferents estudis és la durada del seguiment dels casos (taula 2). Casos que inicialment podien ser etiquetats com d'etiologia idiopàtica, després d'un temps de seguiment podien presentar la positivització d'alguna serologia que en el moment en què es va fer la detecció del cas encara no s'havia produït la resposta immunològica suficient com per ser detectada. Conèixer el temps de seguiment també és important per que la cronificació de la patologia podria justificar una altra causa de l'hepatotoxicitat diferent dels fàrmacs. Només en dos estudis s'especificava el període de seguiment: en el de Duh (11) es van seguir durant 3 mesos i en el de Walker (7) es van seguir fins a la recuperació.

Taula 2. Dades d'incidència d'hepatitis produïda per fàrmacs i/o patologia hepàtica idiopàtica d'estudis farmacoepidemiològics publicats. Adaptada d'Ibáñez et al. J of Hepatol, 2002;37 592-600 (4)

Estudi	Període d'estudi	Nombre de casos	Incidència (n/10 <sup>6</sup> /any)	Detecció dels casos	Criteris inclusió	Seguiment
Beard (10)	1977-81	12	8.9 (95%CI, 4.8-15.1)	Diagnòstics d'alta hospitalària	Hepatitis relacionada amb fàrmacs o alteració dels paràmetres de funció hepàtica.	No consta
Almdal (8)	1980-87	107	22 (95%CI, 20-24)	Diagnòstics d'alta hospitalària	Patologia hepàtica simptomàtica lleu.  Alteracions enzimàtiques inespecífiques.	No consta
Carson (12)	1981-85	512	20 (95%CI, 18-22)	Diagnòstics d'alta hospitalària	Hepatitis tòxica  (criteris de laboratori no especificats).	No consta
Walker (7)	1989	3	42 (95%CI, 8-120)	Diagnòstics d'alta hospitalària	Hepatitis per fàrmacs simptomàtica.	Seguiment fins recuperació.
		17	240 (95%CI, 140-380)	Diagnòstics d'alta hospitalària	Hepatitis d'etiologia desconeguda.	No consta
Duh (11)	1992-93	50	406 (95%CI, 293-518)	Diagnòstic d'alta hospitalària o d'atenció primària	Augment d'enzims hepàtics relacionat amb fàrmacs >2 vegades ALT, o >2 vegades augment combinat d'AST, ALT o bilirubina (un d'ells).	3 mesos

Estudi	Període d'estudi	Nombre de casos	Incidència (n/10 <sup>6</sup> /any)	Detecció dels casos	Criteris inclusió	Seguiment
		31	252 (95%CI, 163-340)		Alteracions dels enzims hepàtics de causa desconeguda.	No consta
Byron (9)	1987-94	67	15.9 (95%CI, 12.4-20.0)	Unitats hepàtiques d'atenció a pacients no ingressats	Patologia hepàtica produïda per fàrmacs (alteracions dels enzims hepàtics).	No ben especificat
GEMHAB (2)	1993-98	107	7.36 (95%CI, 6.0-8.8)	Pacients ingressats detectats per hepatòlegs/gastroenteròlegs	≥5 vegades ALT o ≥2 AP, I bilirrubina total ≥ 3mg/100ml.	6 mesos o fins mort o recuperació .

Tot i que una de les principals causes de retirada de medicaments del mercat ha estat l'hepatotoxicitat aguda, la majoria de la informació sobre l'associació del risc a l'ús de medicaments fins al moment d'iniciar el nostre estudi provenia de notificació espontània i de la descripció de casos aïllats (14), fins i tot per fàrmacs antics, i la informació quantitativa sobre el risc d'hepatitis aguda associada als fàrmacs més utilitzats era escassa (12,15,16) (veure taula 3).

Un dels estudis que va estimar el risc d'hepatotoxicitat associada a fàrmacs recull la revisió de 8 estudis realitzats a la base de dades clínica General Practice Research Database (GPRD) (15). Els estudis inclosos tenien com a objectiu identificar i quantificar el risc d'hepatotoxicitat aguda relacionada amb un grup de fàrmacs seleccionats que incloïen antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), antibiòtics, agents antiàcids i la clorpromazina. En tots els estudis els pacients es seleccionaven en funció de la seva exposició (una o més prescripcions del fàrmac durant el període d'estudi) al fàrmac d'interès. Els pacients amb antecedents de patologies hepàtiques es van excloure. Tots els estudis van ser retrospectius i amb disseny de cohorts en sis, o de casos i controls niuats en els dos restants. El període d'exposició considerat com a finestra etiològica va variar de 45 dies pels antibiòtics, a 60 o 90 dies per als AINEs. Els criteris per la definició dels casos no van ser homogenis entre els estudis: per codi diagnòstic de patologia hepàtica en un període definit o bé en base a l'alteració dels enzims hepàtics, o en funció de la gravetat, la demanda assistencial o la presència de simptomatologia. En quan a l'avaluació del risc en aquests estudis es va fer un càlcul cru de les taxes d'incidència d'hepatitis aguda. Els fàrmacs amb un risc d'hepatotoxicitat aguda superior a 100/100.000 usuaris van ser la clorpromazina i la isoniazida, fàrmacs amb un risc superior a 10/100.000 usuaris van ser l'amoxicil·lina-clavulànic i la cimetidina i la resta de fàrmacs van tenir una taxa d'incidència inferior a 10/100.000 usuaris. Aquests estudis tenen les limitacions comunes als estudis realitzats en bases de dades en els que es calculen els riscos dels fàrmacs prescrits, però no hi ha la certesa de què el pacient l'hagi pres, i a més no es

recullen els fàrmacs no prescrits com *Over the counter* (OTC) o herbes (veure taula 3).

Adicionalment, hi havia dos estudis publicats realitzats amb bases de dades Medicaid i Saskatchewan, amb disseny de casos i controls (12,16). En l'estudi realitzat amb la base de dades Medicaid es van detectar els pacients amb diagnòstic hospitalari de lesió hepàtica aguda i es van incloure els que presentaven un augment de les ALT de dues vegades per sobre del límit superior de normalitat, amb l'objectiu d'estimar el risc dels AINE en general (OR ajustat 1,4 [0,6-3,1]) (12). En l'estudi que va utilitzar la base de dades Saskatchewan es van detectar els pacients també per diagnòstic hospitalari d'alta i amb criteris d'alteració dels enzims hepàtics per a la seva inclusió (16). En aquest darrer estudi els OR estimats van oscil·lar entre 2 [0,2-17,4] per diclofenac a 81,5 [11,3-586] per eritromicina, també es va estimar el risc per sulindac (5 [1,3-18,5]), allopurinol (10,3 [1,4-74,2]) i cotrimoxazol (6,7 [1,5-29,5]) (veure taula 3).

En posterioritat a l'inici del nostre estudi es van desenvolupar altres iniciatives per l'estudi de l'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs: des d'estudis retrospectius utilitzant bases de dades clíniques (17-19) fins la utilització de registres de notificació espontània d'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs per tal de tenir informació prospectiva (20-23).

Entre els estudis realitzats amb bases de dades clíniques cal destacar l'estudi que va utilitzar la base de dades GPRD, i va incloure pacients amb augment de transaminasses (ALT > 2 límit superior de la normalitat (LSN) o bilirubina conjugada o AST+FA+bilirubina total > 2LSN) que requerien atenció especialitzada (hospital o visita especialista) (17). En aquest estudi entre les associacions més fortes es van trobar: clorpromazina (OR: 416; IC95%: 45-3840), amoxicil·lina/àcid clavulànic (OR: 94,8; IC95%: 27,8-323), eritromicina (OR: 5,3; IC95%: 1,4-19,9), metoclopramida

(OR: 6,2;IC95%:1,8-21,3), diclofenac (OR: 4,1;IC95%: 1,9-8,8) i carbamazepina (OR: 5,4;IC95%:1,4-20,4) (veure taula 3).

En un altre estudi que es va realitzar utilitzant un combinació de diverses bases de dades clíniques europees es (18) va estimar el risc d'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs en la població infantil (<18 anys). En aquest estudi es van detectar els pacients mitjançant els codis diagnòstics i de laboratori relacionats amb hepatitis aguda. Entre els fàrmacs amb un risc inesperat en nens els autors en destaquen: domperidona (RR:22,9;IC95%:3,5-89,2), flunisolida (RR:3,4;IC95%:1,3-7,6), insulina (RR:9,2;IC95%:2,3-41,2), citalopram (RR:5,6;IC95%:1,8-17,6) i ceterizina (RR:2,5;IC95%:1,0-5,1), tot i que per alguns d'ells els mateixos autors comenten que podria haver-hi biaix d'indicació (veure taula 3).

Taula 3. Estudis amb estimació del risc d'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs.

Estudi	Disseny	Període de l'estudi	Nombre de casos	Criteris inclusió	Finestra etiològica	Resultats més importants
Estudis previs al nostre estudi						
García Rodríguez LA (15)	Cohorts seleccionades en funció de l'ús al fàrmac d'interès.  Tots retrospectius. General Practice Research Database			Codi de diagnòstic hepàtic en la finestra etiològica ALT x2LSN o AST+FA+BT i una de les tres x2LSN Episodi agut: resolució en 3-6 mesos	45 dies pels antibiòtics  60-90 dies AINEs  60 dies clorpromazina i isoniazida	
Study 1 (Jick H)	Cohort retrospectiva	Juliol 1989-juny 1990	1 cas com a definit (9 potencials)			1 cas associat a diclofenac
Study 2 (Derby LE)	Cohort retrospectiva	1985-1991	Flucloxacilina:  10 casos als 45 dies de la prescripció  1 cas als 46-90 dies  Oxitetraciclina:  3 casos			Incidència:  Flucloxacilina: 7,6 casos/100.000 usuaris  Oxitetraciclina 2,1 casos/100.000 usuaris
Study 3 (Derby LE)	Cohort retrospectiva	Gener 1985-Juliol 1991	13 casos hepatitis colestatàtica			Incidència:  Eritromicina 3,6 casos/100.000 usuaris
Study 4 (Derby LE)	Cas-control niuat		Isoniazida: 4  Clorpromazina: 14			Incidència:  Isoniazida: 434 casos/100.000 usuaris  Clorpromazina: 133,3 casos/100.000 usuaris



Estudi	Disseny	Període de l'estudi	Nombre de casos	Criteris inclusió	Finestra etiològica	Resultats més importants
Study 5 (García Rodríguez LA)	Cas-control niuat	Octubre 1987- agost 1991	23 casos AINEs			AINEs 3,7casos/100.000 usuaris
Study 6 (Jick H)	Cohort retrospectiva		12 trimetoprim- sulfametoxazol, 10 trimetoprim, 4cefalexina			Trimetiprim-sulfametoxazol: 5,2 casos/100.000 usuaris  Trimetoprim: 3,7 casos/100.000 usuaris  Cefalexina: 2 casos/100.000 usuaris
Study 7 (García Rodríguez LA)	Cohort retrospectiva	1991-1992	14 amoxicil·lina, 21 amoxicil·lina-àcid clavulànic			Amoxicil·lina: 3,9 casos/100.000 usuaris  Amoxicil·lina-àcid clavulànic: 22,5 casos/100.000usuaris
Study 8 (García Rodríguez LA)	Cas-control niuat	1989-1996	12 cimetidina, 1 omeprazol, 5 ranitidina			RR d'insuficiència hepàtica aguda  Cimetidina RR: 5,5 (1,9-15,9), omeprazol 2,1 (0,2-19,2), ranitidina 1,7 (0,5-5,8)
Pérez- Gutthann  (16)	Cas-control niuat (Saskatchewan)	1982-1986	34	<b>Detecció casos:</b> diagnòstic ingrés hospitalari ICD-9 ( <i>necrosi aguda i subaguda,</i> <i>icterícia</i> ) <b>Inclusió:</b> ALT x2LSN o AST+FA+BT i una de les tres x2LSN)	60 dies des de dia índex, 45 dies x antibiòtics	OR ajustats:  Diclofenac 2 (0,2-17,4)  Sulindac 5 (1,3-18,5)  Al·lopurinol 10,3 (1,4-74,2)  Cotrimoxazol 6,7 (1,5-29,5)  Eritromicina 81,5 (11,3-586)  Amoxicil·lina 4,2 (0,8-21,2)

Estudi	Disseny	Període de l'estudi	Nombre de casos	Criteris inclusió	Finestra etiològica	Resultats més importants
Carson JL (12)	Cas-control (Medicaid)	1980-1987	107 casos 428 controls	Diagnòstic: necrosi aguda, hepatitis inespecificada	Exposició a AINEs 30 dies previs a la hospitalització	Incidència d'hepatitis aguda simptomàtica: 2,2 casos/100.000  OR ajustat: 1,2 (0,5-2,8)
Estudis posteriors al nostre estudi						
De Abajo FJ. (17)	Cas-control de base poblacional. (General Practice Research Database)	1994-1999	128	ALT x2LSN o AST+FA+BT i una de les tres x2LSN  (exclusions: morts, no derivats a l'hospital o a l'especialista) .	En els 15 dies anteriors al dia índex.	Incidència:2,4 casos/105 p-a  Riscos: (OR;IC95%)  clorpromazina (416; 45-3840), amoxicil·lina/àcid clavulànic (31,9; 9,8-104), flucloxacil·lina (17,7; 4,4-71,0), macròlids (6,9; 2,3-21,0), tetraciclins (6,2; 2,4-15,8), metoclopramida (6,2; 8-21,3), clorfeniramina (9,6 ;9-49,7), betahistina (15,3; 2,9-80,7), sulfasalazina (25,5; 6,0-109), azatioprina (10,5; 1,4-76,4), diclofenac (4,1; 1,9-8,8) i els antiepilèptics (5,1; 1,9-13,7)
Ferrajolo C (18)	Cohort retrospectiva	1996-2010	251	Codis diagnòstics relacionats amb hepatitis aguda i valors de laboratori	25 dies previs a la data de diagnòstic de l'hepatotoxicitat	Incidència: 2,4/10.000 p-a  Riscos: (RR;IC 95%)  Ranitidina (43,7;17,7-87,6), omeprazol (29;9,5-60,9), metoclopramida (262,8;85,7-636,2), amoxicil·lina (3,9;2,1-6,8), amoxicil·lina-clavulànic (3,5;1,8-6,3), eritromicina (6,9;2,4-21,1), claritromicina (4;1,7-8,3), diclofenac (31,2;7,3-76,8), àcid valproic (5,1;1,9-12,3), citalopram (5,6;1,8-17,6).

AINEs: antiinflamatoris no esteroïdals; RR: risc relatiu; OR: odds ratio; ALT: alaninaaminotransferasses; AST: aspartatoaminotransferasses; FA: fosfatasses alcalines; LSN: límit superior de normalitat; BT: bilirrubina total

Per tant fins a la realització del nostre estudi els dissenys utilitzats havien estat de casos i controls niuats, cohorts retrospectives, o bé la notificació espontània; no s'havien utilitzat altres metodologies de recollida prospectiva de casos per l'estudi de l'hepatotoxicitat aguda i la seva associació amb l'ús de medicaments.

En una patologia de baixa incidència, com l'hepatotoxicitat aguda, en què cal un seguiment del pacient des de l'inici de la malaltia per tal de poder descartar altres causes diferents als fàrmacs, es fa difícil la selecció de controls perquè normalment es triga a diagnosticar el cas i no permet seleccionar els controls en el temps adequat. A més, la recollida de la informació de l'ús de fàrmacs i d'exploracions complementàries dels controls pot ser difícil i en diferent grau d'exhaustivitat que els casos. La metodologia del cas-població és útil quan la prevalença d'exposició entre els controls és baixa, que és el que acostuma a passar amb els fàrmacs de recent comercialització i en els esdeveniments rars (incidència baixa de la malaltia) com és el cas de les hepatitis agudes. L'abordatge amb el disseny clàssic d'estudi de cohorts és poc factible en el cas de l'hepatitis ja que la baixa incidència de la patologia relacionada amb fàrmacs requeriria del seguiment de milers de persones. A més, en el moment de dissenyar el nostre estudi, no es disposava de bases de dades clíniques on poder dissenyar estudis farmacoepidemiològics.

L'estimació del risc relatiu d'hepatotoxicitat aguda associada a l'ús d'un fàrmac amb la metodologia del cas-població es basa en el càlcul de la incidència d'hepatotoxicitat en els exposats al fàrmac comparada amb la incidència en la població no exposada. L'estimació de persones temps exposades i no exposades en la població font es basa en dades de consum (24,25). Per tal de poder estimar el risc també cal fer una correcta identificació de la població exposada i la no exposada, a partir de dades de consum i del coneixement de la dosi mitjana que s'utilitza per a cada fàrmac i la duració de cada tractament. Per l'aplicació

d'aquest disseny d'anàlisi és important realitzar una correcta detecció i classificació de tots els casos tant els exposats com els no exposats de manera que no hi hagi biaix de selecció i la probabilitat d'incloure els casos exposats i els no exposats sigui la mateixa.

Amb posterioritat al nostre estudi, la metodologia d'anàlisi de cas-població s'ha utilitzat en altres casos per l'estudi de l'hepatotoxicitat (26, 27) .

Entre els resultats de la primera publicació destacaven el moderat risc relatiu d'hepatotoxicitat associat a l'ús de paracetamol a dosis terapèutiques. Els casos d'intoxicacions i sobredosis no es van incloure en aquest estudi.

En els països anglosaxons la principal causa d'hepatotoxicitat aguda relacionada amb fàrmacs és el paracetamol, pels casos de sobredosi tan intencionada com accidental, essent la causa de fins el 50% dels casos d'insuficiència hepàtica aguda greu (28- 29).

El paracetamol a dosis altes, és la primera causa d'insuficiència hepàtica aguda greu en els països anglosaxons i escandinaus, però no és així en el nostre entorn, ja que s'utilitza d'una altra manera (30-31). En un estudi multicèntric que incloïa hospitals que cobreixen aproximadament la meitat de la població espanyola, es va considerar que el paracetamol va ser la causa del 2,2% dels 267 casos d'insuficiència hepàtica aguda identificats en el període de l'estudi (1992-2000) amb una incidència estimada d'1,4 casos per milió d'habitants per any (3), no estaven exclosos els casos de sobredosi. Als Estats Units s'estima que el 42% dels casos d'insuficiència hepàtica aguda es poden atribuir a sobredosi de paracetamol (32). El paracetamol es considera un fàrmac segur quan s'utilitza a dosis terapèutiques (4gr/d en adults). La insuficiència hepàtica greu deguda a

paracetamol a dosis terapèutiques és infreqüent (33). Tot i que en un assaig clínic amb voluntaris sans que rebien 4g de paracetamol al dia, va mostrar un increment dels nivells d'alaninaaminotransferassa (ALT), es desconeix la repercussió clínica d'aquest resultat (34).

El grau d'incertesa en el diagnòstic de l'hepatotoxicitat aguda relacionada amb fàrmacs és elevat i requereix un alt grau de sospita, així que a requeriment del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), un grup d'experts es va reunir per elaborar i consensuar un sistema que permetés puntuar d'una manera objectiva i estandarditzada la probabilitat de que una lesió hepàtica aguda sigui produïda per fàrmacs. El grup d'experts va definir els paràmetres per tal d'avaluar i puntuar amb un algorisme el grau d'atribució de causalitat a fàrmacs específicament per a reaccions d'hepatotoxicitat que es recullen en la escala Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (35-36). En aquesta escala es tenen en compte característiques com la relació temporal, el curs de la reacció, els factors de risc, els fàrmacs concomitants, l'exclusió d'altres causes, coneixement previ de l'hepatotoxicitat i la reexposició al fàrmac. Aquesta escala ha esta validada amb casos que han tingut una reexposició positiva (35).

S'han desenvolupat altres escales per fer l'atribució de causalitat a fàrmacs amb relació a l'hepatotoxicitat com la de Maria&Victorino (37) o la de Naranjo (38). La primera es basa en uns criteris similars a la RUCAM però és menys precisa per descartar altres causes de l'alteració hepàtica i per avaluar el risc d'hepatotoxicitat del fàrmacs concomitants (39), sí que te en compte però la presència de manifestacions extrahepàtiques com els signes d'hipersensibilitat. Aquesta escala ha estat validada amb casos reals i amb casos ficticis. L'escala de Naranjo no és específica de reaccions adverses d'hepatotoxicitat, però és la que demanen algunes revistes per publicar casos de reaccions adverses. La manca de concordança entre avaluadors i la seva manca de validesa i reproductibilitat

desconsellen l'ús de l'escala de Naranjo per avaluar les reaccions d'hepatotoxicitat (38).

Per tant la RUCAM ha mostrat ser més vàlida i reproduïble que altres escales per l'avaluació de causalitat de lesió hepàtica aguda associada a fàrmacs, i fins al moment és de les més utilitzades (39-42).

**Taula 4. Comparativa dels diferents algorismes per a l'avaluació de causalitat de les reaccions d'hepatotoxicitat.**

Ítems que es valoren	RUCAM/CIOMS (36)	CDS/Maria&Victorino (37)	Naranjo (38)
Relació temporal	X <sup>1</sup>	X	X
Resposta a la retirada	X	X <sup>2</sup>	X
Factors de risc	X	-	-
Fàrmacs concomitants	X	-	-
Exclusió de causes alternatives	X	X	X
Coneixement previ	X	X	X
Reexposició	X	X	X
Manifestacions extra-hepàtiques	-	X	-
Resposta a placebo	-	-	X
Concentració del fàrmac i monitorització	-	-	X
Relació amb la dosi	-	-	X
Exposició prèvia i reaccions creuades	-	-	X
Presència evidència objectiva	-	-	X

1. Té en compte si és un patró colestatíic o hepatocelular. 2. Contingut en l'ítem anterior

Tenint en compte aquests antecedents els objectius de la nostra recerca han estat:

1. Estimar la incidència en el nostre entorn dels casos d'hepatotoxicitat aguda greu.
2. Estimar el risc d'hepatotoxicitat associat a l'ús de fàrmacs mitjançant una metodologia de cas-població.
3. Descriure les característiques dels pacients ingressats amb icterícia i exposats a dosis terapèutiques de paracetamol.
4. Definir el grau de causalitat en els casos amb lesió hepàtica aguda exposats a paracetamol amb una eina estandarditzada.





## MÈTODES

Es va realitzar un estudi prospectiu, multicèntric amb una metodologia de cas-població. Es van detectar de manera sistemàtica tots els casos incidents de lesió hepàtica aguda (LHA), independentment de la sospita de la causa.

Els casos es van incloure a partir d'una xarxa col·laborativa de 12 hospitals que cobrien una població de  $2,7 \times 10^6$  habitants de 15 anys o superior de gener de 1993 fins desembre de 1999. Els hospitals participants són considerats de referència pels casos d'hepatitis per la població definida en l'àrea de l'estudi: Hospital Sant Llorenç de Viladecans, Vall d'Hebron Hospitals de Barcelona, Hospital General de Manresa, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital de Mútua de Terrassa, Hospital Sant Jaume de Calella, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital General de Granollers, Hospital Nostra Senyora del Mar de Barcelona, Hospital Cardiològic de Manresa i Hospital Prínceps d'Espanya de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat.

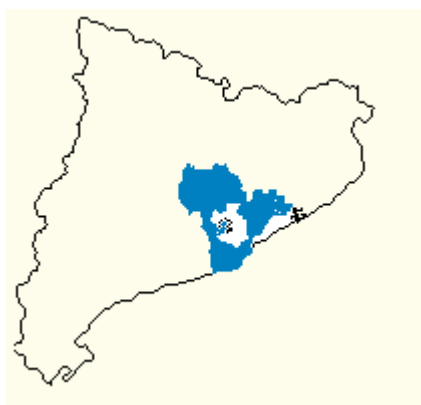


Figura 1. Distribució geogràfica de l'àrea d'influència dels hospitals participants.

Entre gener de 1993 i desembre de 1999 es van incloure els casos incidents de manera prospectiva. La seva inclusió a l'estudi es va basar únicament en el criteri clínic d'inclusió (veure definició dels casos), i es va fer de manera independent a l'exposició (veure protocol Annex I).

L'estimació del risc es va fer amb una metodologia cas-població, que consisteix en realitzar una estimació del risc relatiu a partir de la raó de la incidència de la patologia entre els exposats amb la incidència entre els no exposats. L'estimació dels exposats i no exposats en la població d'estudi es va fer a partir del consum de fàrmacs (veure Anàlisi de dades)

### Definició dels casos

Els criteris d'hepatitis per incloure els casos a l'estudi van ser: bilirubina total  $\geq 3$  mg/dl i un augment agut d'alaninaaminotransferasa (ALT) de com a mínim cinc vegades el límit superior de normalitat (LSN) i/o un augment de la fosfatasa alcalina (FA) de com a mínim dues vegades el LSN i tots els marcadors vírics negatius. Aquests criteris es van triar perquè impliquen una expressió clínica i motivaven demanda d'atenció hospitalària per part dels pacients, especialment en el moment en que es va realitzar l'estudi.

Els casos es van classificar en funció del seu patró de lesió hepàtica en: hepatocel·lular, colestàtic o mixt, tenint en compte la primera analítica alterada, en funció dels següents criteris (4):

**Hepatocel·lular:** un augment superior a cinc vegades el LSN d'ALT o una ràtio en plasma ALT/FA  $\geq 5$ .

**Colestàtic:** un augment superior a dues vegades el LSN de FA o una raó en plasma de  $ALT/FA \leq 2$ .

**Mixt:** una raó en plasma  $ALT/FA$  entre 2 i 5.

Es van excloure els següents pacients: menors de 15 anys, dones embarassades, pacients amb serologies positives de virus que produeixen hepatitis, HIV positius, addictes a drogues per via parenteral, neoplàsies malignes, insuficiència cardíaca congestiva, xoc, sèpsia, hepatopatia alcohòlica (definida com  $AST/ALT > 2$ ), hepatomegàlia, consum d'alcohol (superior a 150 mg/d), qualsevol procés que causés obstrucció del flux biliar (colangitis, coledocolitiasi, colecistitis, colelitiasi, càlcul biliar pancreàtic, cirrosi biliar, tumor de l'arbre biliar), patologia metabòlica colestàtica, trasplantament d'òrgan, hemofília, sobredosi farmacològica, o intoxicació per bolets.

Es van incloure els pacients amb litiasi biliar però sense eixamplament de la via biliar principal i amb una presentació clínica i un curs no suggestiu de còlic biliar, si tenien una colangiografia retrògrada que excloués la presència d'una obstrucció de la via biliar. Els pacients amb diagnòstic d'hepatopatia crònica o d'hepatitis autoimmune també es van excloure.

A tots els pacients se'ls va realitzar una ecografia hepàtica i del tracte biliar.

## Detecció dels casos i recollida de dades

En cada hospital participant es mantenia un contacte regular amb un investigador digestòleg o hepatòleg, a través de telèfon o fax cada 3-4 setmanes.

Els investigadors notificaven els casos que complien els criteris d'inclusió de l'estudi tant per pacients ingressats com per pacients que es visitaven a consultes externes. Després d'haver obtingut el consentiment informat, unes infermeres entrenades entrevistaven tots els casos potencials durant l'ingrés, o tan aviat com fos possible després del diagnòstic. Els pacients es seguien com a mínim 6 mesos per tenir informació del desenllaç i poder obtenir qualsevol informació addicional necessària.

Es va utilitzar una entrevista estructurada fent èmfasi en els signes clínics i símptomes que motiven l'ingrés, dades de laboratori i d'exposició a fàrmacs. Es va recollir l'ús de fàrmacs del període de 3 mesos previs al diagnòstic de laboratori, preguntant per símptomes i indicacions que poden portar a prendre fàrmacs susceptibles de fer hepatotoxicitat, i mostrant fotografies dels medicaments més venuts i implicats amb hepatotoxicitat a la literatura. A més, es va recollir informació sobre el consum d'herbes i de drogues d'abús. El consum d'alcohol es va recollir estandarditzant les unitats a 10gr d'alcohol per totes les begudes (43).

La informació es recollia de la història clínica quan el pacient moria, no es podia entrevistar, o les seves condicions mèdiques o psicològiques impedièren l'entrevista.

Es va recollir la informació dels diagnòstics d'alta, i es van seguir fins a la seva recuperació o mort. El temps de seguiment de cada pacient es va deixar a criteri del metge responsable, però mai va ser inferior als 6 mesos.

### Revisió i acceptació dels casos

Tots els casos potencials inclosos es van revisar anualment en reunions del comitè d'investigadors per tal de determinar, de manera cega respecte l'exposició a fàrmacs, el compliment dels criteris d'inclusió i establir el dia índex com a la data de presentació del primer símptoma de la lesió hepàtica (veure més endavant Dia índex).

Els casos es van classificar en quatre categories: definit, probable, possible o exclòs en funció de les serologies víriques, temps de recuperació, i els resultats de l'ecografia hepàtica i biliar (veure Annex II).

Per als tres patrons de lesió hepàtica, els casos es classificaven com a **definit** si els marcadors serològics d'hepatitis aguda A, B i C eren negatius. En el cas que la presència de símptomes clínics suggerís la presència d'infecció, calia investigar altres serologies que havien de resultar negatives (citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, sífilis, etc.). A més, calia que els resultats de l'ecografia fossin negatius. Els marcadors bioquímics d'hepatitis autoimmune també havien de ser negatius.

Es van classificar com a **probables** aquells casos en els que la clínica, la serologia i les dades de laboratori no suggerien hepatitis vírica però hi havia alguna informació incompleta (per exemple, pacients majors de 50 anys sense marcadors d'hepatitis A, o pacients amb patró de lesió hepàtica hepatocel·lular sense ecografia però sense símptomes d'obstrucció biliar).

Finalment es van classificar com a **possibles** els casos en els que la informació era incompleta per ser classificats com a definites o probables però no hi havia dades concloents per excloure'ls.

### Dia índex

Es va considerar el dia índex com el primer dia en el que es va presentar el primer símptoma d'alteració hepàtica definit com febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), dolor abdominal, debilitat, erupció cutània i prurit, que precedien l'aparició d'icterícia o colúria. Quan no es presentaven símptomes es va establir el dia índex com la data d'inici de la icterícia o de la colúria.

### Fàrmacs d'interès

Es va considerar l'exposició a fàrmacs, l'ús de fàrmacs en el 15 dies anteriors a l'inici del primer símptoma d'alteració hepàtica pel patró hepatocel·lular i de 30 dies en el patró colestatí (període etiològic) (36).

Es va estimar el risc relatiu d'aquells fàrmacs que tinguessin tres o més exposicions en un mateix patró.

### **Anàlisi de les dades: estudi cas-població**

Com que es tractava d'un estudi de base poblacional, es va realitzar una estimació de la incidència de la lesió hepàtica aguda amb els casos classificats com a definites o probables i de la letalitat als sis mesos de seguiment.

Les dades de consum de fàrmacs provenien de les prescripcions del Sistema Nacional de Salut, amb una cobertura del 100% de la població. Pels fàrmacs que no requereixen recepta les dades de consum es van obtenir de Intercontinental Marketing Services (IMS, Fairfield USA). Les exposicions a combinacions a dosis fixes es van considerar com a exposicions simples a cada un dels fàrmacs de la combinació. La informació de consum es va expressar en dosi diària definida (DDD), (44) el que va permetre l'estimació de la mitjana d'individus de la població d'estudi tractada amb el fàrmac d'interès (24). Per als analgèsics, pels quals la dosi habitualment consumida normalment és més baixa de la DDD, es va corregir la DDD i es va utilitzar la dosi mitjana consumida per la població general que formaven el grup control en un altre estudi realitzat en el nostre entorn (45).

Es va estimar el risc relatiu (RR) per cada fàrmac mitjançant la raó entre la incidència de lesió hepàtica aguda entre la població exposada i la incidència de la patologia entre els no exposats al fàrmac (veure taula 5). Per tal d'obtenir una aproximació a la precisió del risc estimat es van calcular els intervals de confiança del 99%. El límit de significació estadística acceptada va ser de  $p=0.05$ , i els límits de confiança es van estimar amb l'aproximació de la Mid-P (46- 47).

Taula 5. Passos per a l'estimació del risc relatiu per fàrmacs específics, a partir de dades de consum, dels casos i de la població.

Estimació del risc relatiu	
Persones any exposades (PE)	$PE = \frac{\text{Consum de fàrmac en la població d'estudi en el període (en mg)}}{\text{DDD (en mg)} \times 365 \text{ dies}}$
Persones any no exposades (PNE)	$PNE = \text{Total persones any} - \text{Persones any exposades}$
Incidència en població exposada ( $I_E$ )	$I_E = \frac{\text{Casos exposats}}{\text{Persones any exposades}}$
Incidència en població no exposada ( $I_{PNE}$ )	$I_{PNE} = \frac{\text{Casos no exposats}}{\text{Persones any no exposades}}$
Risc Relatiu (RR)	$RR = \frac{I_E}{I_{PNE}}$

Per l'estimació del RR pels fàrmacs en què el seu ús es concentra en determinats grups de població, es va ajustar el denominador de població tenint en compte l'edat de risc de patir les patologies susceptibles de ser tractades amb el fàrmac determinat (majors de 40 anys per glibenclàmida, al-lopurinol, àcid acetilsalicílic (AAS) cardiovascular, amiodarona, atenolol, enalapril, captopril o hidroclorotiazida; majors de 60 anys ticlopidina i furosemida).

No es va poder estimar el risc associat a herbes per que no es disposava de dades de consum d'aquestes.

Es van realitzar dos tipus d'anàlisi. En primer lloc es va fer una anàlisi crua on es va considerar qualsevol exposició durant el període etiològic. En la segona anàlisi,



per tal de poder controlar per exposicions concomitants a fàrmacs hepatotòxics, tots els casos amb ús concomitant a un fàrmac que en l'anàlisi crua tingués un RR>25 van ser exclosos d'aquesta segona anàlisi. Aquests fàrmacs van ser isoniazida, rifampicina, pirazinamida, clorpromazina, droxicam, ticlopidina, ebrotidina, amoxicil·lina amb àcid clavulànic, eritromicina i nimesulida.

L'anàlisi de les dades es va realitzar amb el programa SPSS per Windows (Rel. 9.0.1. 1999, SPSS Inc. Chicago) i el paquet estadístic PEPI.

### Atribució de causalitat

Es va utilitzar l'algoritme RUCAM que s'ha mostrat com una escala vàlida i reproducible, i actualment és la més utilitzada per l'atribució de causalitat en els casos d'hepatotoxicitat (38,40-42) (veure Annex III).

Aquesta escala permet assignar una puntuació per a cada fàrmac en un determinat cas de sospita de lesió hepàtica aguda. El sistema de puntuació està basat en set eixos la resposta dels quals correspon a un valor numèric ponderat, la suma de la puntuació de cada eix dóna una puntuació total.

Els set eixos inclouen seqüència temporal, curs de la reacció (resposta a la retirada del fàrmac), factors de risc, fàrmacs concomitants, exclusió d'altres causes no farmacològiques, informació prèvia de l'hepatotoxicitat del fàrmac, reexposició al fàrmac.

La puntuació final es classifica en cinc categories: “altament probable” (puntuació >8), “probable” (puntuació 6-8), “possible” (puntuació 3-5), “poc probable” (puntuació 1-2) i “no relacionat” (puntuació < 0 = 0).

En l'anàlisi dels casos de paracetamol a dosis terapèutiques, dos dels investigadors van fer una atribució de causalitat, utilitzant l'escala de CIOMS/RUCAM (36), per a tots els fàrmacs als que havien estat exposats els casos en el període de 3 mesos anterior al diagnòstic de laboratori. La puntuació final obtinguda per a cada fàrmac es va decidir per consens. Cada cas es va classificar en una de les cinc categories, en funció de la puntuació obtinguda per al paracetamol en l'aplicació del RUCAM.

Els dos investigadors van acordar com s'havien d'aplicar els ítems de l'escala RUCAM. Qualsevol quantitat de consum d'alcohol es va considerar factor de risc. En tots els casos de la sèrie es va considerar que s'havien descartat altres causes de lesió hepàtica aguda, tal com es requeria en els criteris d'inclusió de l'estudi. En l'ítem d'informació prèvia de l'hepatotoxicitat per al paracetamol es va considerar que si el patró de lesió era hepatocel·lular, com que és conegut per aquest fàrmac, però en sobredosi, es donava un punt (màxim en aquest ítem són 2 punts), i si el patró era colestàtic o mixt no es donava cap punt en aquest ítem. En la nostra sèrie no hi va haver cap cas de reexposició.

## RESULTATS

Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR. *BMC Gastroenterol.* 2011 Jul 15;11:80. doi: 10.1186/1471-230X-11-80.

Risk of acute injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jun 15;25(12):1401-9.



## DISCUSSIÓ

Les estimacions crues del risc relatiu que va proporcionar la primera fase de l'estudi, ens van permetre fer unes comparacions de risc entre una sèrie de fàrmacs àmpliament utilitzats. Les nostres dades suggereixen que els fàrmacs que més contribueixen al risc de presentar una hepatotoxicitat aguda són els antibiòtics, com la isoniazida tant en tractament associada a rifampicina i pirazinamida, o sola utilitzada com a profilaxi, o com l'amoxicil·lina associada a àcid clavulànic, o com l'eritromicina, la clorpromazina i la ticlopidina. Encara que aquestes associacions són conegudes rarament s'han fet estimacions de la magnitud del risc (12,15,17,48). La incidència de lesió hepàtica aguda en la nostra àrea d'estudi és de l'ordre de 7 (IC 95%: 6-8,5) per milió d'habitants i any (4).

El nostre estudi confirma el droxicam com l'AINE amb el risc més alt (49) i l'ebrotidina, un anti-H2 també amb un alt risc (50). Aquests dos fàrmacs van ser retirats del mercat espanyol durant el període de l'estudi. L'ús de nimesulida va ser restringit per l'EMA pel seu potencial hepatotòxic (51).

El nostre estudi confirma també l'hepatotoxicitat de tipus hepatocel·lular dels antituberculosos (33,52,53), i el risc de lesió hepàtica associada a eritromicina (33,52). La combinació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic està fortament associada a patró colestatí i mixte de lesió hepàtica, tal com ja s'havia descrit anteriorment (17,54,55) . El risc de lesió colestatí associada a clorpromazina és ben conegut (52), i aquest és el patró dominant en els casos exposats en el nostre estudi. La taxa d'incidència va ser similar a l'observada en altres estudis (15,17).

El potencial hepatotòxic de la ticlopidina està ben establert. En el nostre estudi el risc associat va ser alt i el patró colestatí va ser el predominant. En els assaigs clínics precomercialització, es va detectar una incidència de 0,4-4% d'augmentos transitoris d'enzims hepàtics (56). En comparació als 42 casos de pacients amb icterícia per 100.000 persones-any exposades en el nostre estudi amb uns criteris més estrictes.

Els nostres resultats suggereixen que la indometacina, el diclofenac i probablement l'aceclofenac (estructuralment relacionat amb el diclofenac) es poden associar a un risc moderat d'hepatotoxicitat. El risc estimat per a diclofenac és consistent amb el que s'ha trobat en altres estudis amb criteris d'inclusió més amplis i amb un disseny de cas-control realitzat amb bases de dades clíniques (17,48). Dintre del grup dels AINEs el diclofenac és el que més s'ha relacionat amb hepatotoxicitat (57) sobretot quan és utilitzat per dones a altes dosis i en períodes llargs de tractament (17). Alguns polimorfismes genètics d'enzims relacionats amb el metabolisme i eliminació del diclofenac s'han relacionat amb hepatotoxicitat (57). Per aceclofenac s'ha descrit algun cas aïllat (58-59). No s'ha pogut mirar el risc associat als inhibidors selectius de la cox-2 per manca de casos exposats a aquests fàrmacs tot i que en posterioritat a la realització del nostre estudi es va retirar el lumiracoxib per problemes d'hepatotoxicitat (57).

El risc associat a AAS va ser més alt a dosis antiinflamatòries que a dosis baixes cardiovasculars, encara que en ambdós casos el risc va ser relativament baix. Cal tenir en compte que aquests pacients prenen a més altres fàrmacs o herbes amb potencial hepatotòxic. El risc d'hepatotoxicitat dels AAS en pacients amb malalties del teixit connectiu que utilitzen altes dosis és conegut (33,52,57), però el risc de les dosis moderades no s'ha avaluat adequadament en els estudis realitzats amb bases de dades administratives perquè l'exposició a medicaments OTC normalment no està registrada.

Hem trobat un risc moderat d'hepatotoxicitat associada a paracetamol a dosis analgèsiques, en un assaig clínic publicat es va detectar un augment asimptomàtic de TA relacionat amb l'ús de paracetamol a dosis analgèsiques (34). L'hepatotoxicitat del paracetamol a dosis baixes (< 4g/dia) es considera rara ja que hi ha pocs casos documentats (60). Els casos descrits havien pres el paracetamol a dosis altes (61). El llindar de toxicitat del paracetamol sembla que està influenciat per factors genètics i ambientals (62) incloent la ingesta inadequada de proteïnes amb la deplecció de les reserves de glutatión, la inducció del citocrom P450 per l'alcohol i el dejuni semblen incrementar el risc (61). La intoxicació aguda per altes dosis de paracetamol és una causa infreqüent d'hepatotoxicitat a Espanya a diferència d'altres països com UK (63).

Els nostres resultats suggereixen que la ranitidina i l'omeprazol podrien estar associats a un alt risc d'hepatotoxicitat en comparació als publicats en estudis previs, en l'estudi de García Rodríguez et al. només es va trobar risc associat amb la cimetidina sobretot a dosis altes i durant els dos primers mesos de tractament, per ranitidina i omeprazol no es va trobar risc (64). De Abajo et al. tampoc va trobar risc per cimetidina (17). Aquests dos estudis utilitzen un disseny de casos i controls, realitzats amb la mateixa bases de dades (GPRD) amb una selecció dels casos a partir de codis diagnòstics i posterior validació dels mateixos. Aquests estudis no recullen l'ús sense recepta de ranitidina. S'han descrit casos aïllats d'hepatitis relacionada amb l'ús d'omeprazol i amb lansoprazol (65-67).

Pocs casos de metoclopramida s'han relacionat amb hepatotoxicitat en pacients en tractament antineoplàsic (52-33) i en un altre estudi epidemiològic es va associar a un RR de 6,2 (IC 95% 1,8-21,3), encara que alguns dels casos que van contribuir a l'estimació d'aquest risc portaven altres fàrmacs hepatotòxics concomitants (17). Tant en el nostre estudi com en el De Abajo et al. no es pot descartar que una confusió residual per indicació pugui explicar aquestes



associacions moderades ja que aquests fàrmacs s'utilitzen per tractar símptomes inespecífics de patologia hepàtica.

L'atenolol també s'ha associat a un risc moderat d'hepatotoxicitat en el nostre estudi. Rarament s'han notificat casos associats a hepatotoxicitat (68,69), i en l'estudi de de Abajo et al. no es va trobar associació dels beta-bloquejants amb hepatotoxicitat (17). El labetalol és l'únic beta-bloquejant que s'ha relacionat amb hepatotoxicitat en diversos casos (33,70).

Diversos fàrmacs han estat associats a un risc elevat en el nostre estudi. Alguns d'ells com la fenitoïna (70), l'amitriptilina (17,52,53), l'amiodarona (33,52) o l'al·lopurinol (52) són fàrmacs hepatotòxics coneguts. Lamentablement l'estimació del risc està basada en poques exposicions.

Dels antidiabètics orals es va poder estimar un risc moderat d'hepatotoxicitat associat a glibenclàmida. En l'estudi de De Abajo et al. no es va trobar risc associat al grup d'antidiabètics orals (17). En un altre estudi realitzat amb la mateixa base de dades (GPRD), amb un disseny de seguiment d'una cohort de diabètics i una altra cohort de no diabètics, es va veure que els pacients diabètics que prenen antidiabètics orals van presentar més risc d'hepatotoxicitat comparat amb els que no prenen aquests fàrmacs (71). En aquest darrer estudi no es va trobar que la diabetis per sí mateixa sigui un factor de risc d'hepatotoxicitat, tot i que els autors no creuen que es pugui descartar del tot donat el poc número de casos d'hepatotoxicitat entre els no diabètics produint uns intervals de confiança molt amplis.

Els nostres resultats mostren una associació inesperada amb budesònida inhalada. Només s'ha publicat un cas d'hepatotoxicitat per budesònida (72), es tractava d'un pacient HIV al que se li va administrar la budesònida per via

intravenosa. En l'estudi de De Abajo et al. no s'ha trobat risc per als corticoesteroides administrats per via sistèmica (17).

Encara que els IECAs s'han relacionat amb hepatotoxicitat (52), i que se n'han descrit diversos casos tant amb enalapril, ramipril i captopril, els nostres resultat confirmen el que s'ha trobat en estudis previs (17) en els que no s'ha vist una associació amb un increment de risc rellevant. Per altres fàrmacs cardiovasculars com els diürètics (furosemida i hidroclorotiazida), o l'AAS a dosis baixes, l'associació que s'ha trobat és dèbil, comparable al que ja hi havia publicat (17,33).

L'associació que s'ha trobat amb els ISRS és feble. S'han notificat alguns casos d'hepatotoxicitat relacionada amb ISRS (73-75), però tot i l'elevat consum d'aquests fàrmacs (76) els casos notificats són relativament poc freqüents; a més, els nostres resultats i els d'altres estudis no confirmen aquesta associació (17).

Les benzodiacepines es consideren una causa poc freqüent d'hepatotoxicitat (17). Els nostres resultats suggereixen que el seu potencial hepatotòxic és baix, excepte per el clorazepat potàssic que s'associa a un risc moderat. En un estudi en el que es van seguir els casos d'hepatitis amb una evolució crònica el bentazepam va ser el segon fàrmac més freqüent relacionat amb hepatotoxicitat en 3 de 7 casos (77), encara que en el nostre estudi no s'ha calculat el risc d'aquesta benzodiacepina.

El disseny de cas-població s'ha utilitzat en diversos estudis epidemiològics, per a l'estimació del risc quan la prevalença d'ús dels fàrmacs d'interès en la població és baixa (24,78-80). També ha estat el disseny escollit per analitzar

l'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs en l'estudi SALT, dissenyat per estudiar el risc de toxicitat hepàtica que requereix transplantament relacionada amb l'ús de paracetamol i AINEs (26,27,81). En aquest estudi es van estimar les taxes d'esdeveniments amb dos tipus de denominadors ( $10^9$  DDDs i milió d'usuaris-any de tractament calculats com n<sup>o</sup>envasos consumits en un any/dosi mitjana diària), encara que els resultats no van diferir en funció del denominador triat.

El resultat principal de l'estudi SALT va ser que la taxa d'esdeveniments (s'insuficiència hepàtica aguda que va motivar trasplantament hepàtic) per milió d'usuaris-any per tots els AINEs va ser de 1,59 (IC 95% 1,1-2,2) sense diferències destacables entre cada AINE individualment. Pel paracetamol la taxa d'esdeveniments va ser de 3,3 per milió d'usuaris-any en exposats a paracetamol (excloses les sobredosis), per tant va ser 2-3 vegades superior a la dels exposats a qualsevol AINE (27). En un subestudi realitzat només amb els casos de França, el RR d'insuficiència hepàtica aguda per  $10^9$  DDD (calculat amb dades de IMS) d'ús de paracetamol comparat amb AINEs va ser de 4,19 (IC 95% 2,18-8,06), quan la taxa d'esdeveniments es va calcular amb el denominador d'usuaris (amb dades del sistema de reemborsament de medicaments de França) el RR va ser de 3,56 (IC 95% 1,85-6,85) (81). En l'estudi SALT els autors recomanen, per reaccions adverses de tipus immuno-al·lèrgic (tipus B), triar el nombre d'usuaris com a denominador, ja que el risc d'hepatotoxicitat per aquest tipus de reaccions es produeix sobretot a l'inici de l'exposició i no és constant en el temps (81). En el nostre estudi amb l'ús de les DDD vam assumir que el risc no està associat amb la duració de l'exposició ni amb la dosi, la qual cosa podria no ser certa en totes les situacions d'exposició als diferents medicaments.

Els límits de confiança en l'estudi SALT es van calcular amb el mètode de Poisson, mentre que en el nostre estudi es va utilitzar el mètode de "Mid-P". En el nostre estudi es va estimar el RR i la taxa d'incidència. En el nostre estudi el denominador utilitzat va ser la DDD que és una aproximació de la mitjana diària d'individus tractats amb el fàrmac en un any, que es pot considerar una

aproximació al nombre d'usuaris, sobretot pel que fa als tractaments crònics (82), pels tractaments intermitents aquesta aproximació infraestima el nombre d'usuaris. Aquesta metodologia permet per tant, poder estimar a partir de dades de vendes l'exposició en la població d'on provenen els casos. I tot i que té limitacions, com el no poder controlar els factors de confusió, és útil per a generar i testar hipòtesis en farmacovigilància (24).

Entre els resultats inesperats de la primera publicació va destacar el risc relatiu moderat d'hepatotoxicitat associat a l'ús de paracetamol a dosis terapèutiques. Pel que es va decidir realitzar una anàlisi més qualitativa d'aquests casos per tal de poder aportar més informació.

En 7 dels 26 pacients amb hepatitis associada potencialment a exposició a paracetamol, la puntuació de l'algoritme de causalitat RUCAM va ser més alta pel paracetamol que per els fàrmacs concomitants. En quatre d'aquests l'associació s'ha classificat de probable, sis pacients van presentar un patró hepatocel·lular (el característic de l'hepatitis per sobredosi de paracetamol), i sis casos eren dones. A més, la majoria d'aquests casos presentaven símptomes d'hipersensibilitat. En els 19 casos en què els pacients prenen altres fàrmacs amb una puntuació de l'escala RUCAM més alta que el paracetamol es va classificar com a possible en 14 i probable en 5. En aquests casos no es podia descartar la contribució del paracetamol en l'hepatotoxicitat.

El paracetamol a dosis altes (15g o més) produeix toxicitat hepàtica a través del metabòlit tòxic NAPQI (N-acetil-p-benzoquinona imina). El consum d'alcohol i probablement també la inanició indueixen el citocrom P-450 i per tant augmenten la síntesi de NAPQI. Aquests factors a més contribueixen a la deplecció de glutatión (83)(84) fet que augmenta l'hepatotoxicitat per paracetamol.

Consumidors importants d'alcohol tindrien un risc més elevat d'hepatotoxicitat per paracetamol a dosis relativament altes (60,61,85-88). S'han descrit també episodis d'insuficiència hepàtica aguda després de dosis de 5g per dia, sobretot en pacients alcohòlics o en pacients en dejuni amb patologia hepàtica crònica (61,89-91).

Els set casos, excepte el cas número 1, no van reportar consum d'alcohol. A aquest pacient se li va realitzar un trasplantament hepàtic i no podem descartar que el consum d'alcohol hagi augmentat la toxicitat del paracetamol. Cap pacient va presentar signes de dejuni.

En una revisió sistemàtica, de presentació d'insuficiència hepàtica aguda relacionada amb paracetamol a dosis terapèutiques, que incloïa assaigs clínic i estudis observacionals, la mediana de dies d'exposició va ser de 6 dies en la revisió d'assaigs clínics i de 10 dies en la revisió d'estudis retrospectius (92). Aquests períodes d'exposició coincideixen amb els dels cinc casos del nostre estudi amb un ús curt (10 dies). A més, el 26% dels pacients de la revisió sistemàtica havien pres un altre fàrmac amb una puntuació en l'escala de causalitat de Naranjo superior al paracetamol (92), comparat amb el 73% de la nostra sèrie; cal tenir en compte que l'escala RUCAM sí que té en compte la presència de fàrmacs concomitants i que això puntua negativament en l'escala d'atribució de causalitat. Cal destacar que el nostre estudi estava especialment dissenyat per recollir exposicions a fàrmacs incloent fàrmacs OTC i herbes.

S'ha descrit diversos casos d'hepatitis aguda després de dosis terapèutiques de paracetamol, però els pacients tenien altres factors concomitants com infecció per HIV asimptomàtica, infecció pel virus de la hepatitis B o C, consum important d'alcohol (més de 50g per dia), i/o malnutrició (93-98). En el nostre estudi els pacients amb aquestes condicions estaven exclosos. En un assaig clínic controlat el 31-44% de participants joves i sans van presentar un augment de les ALT de 3

cops per sobre del límit superior de normalitat i més del 19% van presentar un augment de 5 vegades durant el tractament amb paracetamol a dosis de 4g durant 14 dies, cap va presentar simptomatologia ni signes de laboratori d'insuficiència hepàtica greu (34).

La hipersensibilitat a paracetamol és rara, encara que s'ha descrit alguns casos de lesió hepàtica idiosincràtica induïda per paracetamol (99-101). També s'ha descrit un cas amb reexposició positiva i símptomes d'hipersensibilitat (93). El paracetamol rarament produeix reaccions al·lèrgiques cutànies o símptomes respiratoris (102-103), les reaccions anafilàctiques també són rares (104). També s'han descrit casos de trombocitopenia relacionada amb paracetamol encara que en un cas es podria explicar per l'ús concomitant d'altres fàrmacs (antiinflamatoris no esteroïdals) (105). En la nostra sèrie, tres dels quatre pacients amb la puntuació més alta del paracetamol a l'escala de RUCAM, tenien símptomes d'hipersensibilitat, suggerint la possible implicació d'un mecanisme immunològic. Aquest mecanisme podria explicar la presència d'hepatotoxicitat aguda en els casos amb un període d'exposició curt.

### **Fortaleses i limitacions**

El nostre estudi té diverses fortaleses. Primer, la definició dels casos depenia de criteris clínics estrictes més que de l'exposició a determinats fàrmacs, i la comprovació sistemàtica dels casos de tots els pacients que complien els criteris de l'estudi es va fer en una població definida. Per tal d'evitar el biaix de selecció, només les formes greus d'hepatotoxicitat, normalment amb icterícia, es van incloure. És poc probable que pacients amb formes greus d'hepatotoxicitat com les que es defineixen a l'estudi no requerissin d'atenció hospitalària o d'un

especialista. En segon lloc, els investigadors van comprovar i validar els casos de manera cega respecte a les exposicions. Tercer, la recollida d'informació sobre els fàrmacs utilitzats pels pacients, incloent els OTC i les herbes, es va fer de manera acurada mitjançant una entrevista als pacients amb un qüestionari estructurat sobre els símptomes i les indicacions per les quals es poden utilitzar els fàrmacs freqüentment associats a l'hepatotoxicitat, i mostrant-los fotografies de les principals especialitats d'interès. Quart, els riscos s'han estimat ajustant per l'ús concomitant d'altres medicaments hepatotòxics. A més, per l'ús de diversos fàrmacs indicats per malalties que es concentren en determinats grups d'edat ( com l'amiodarona, atenolol, ticlopidina,...) el denominador de població per l'estimació del risc relatiu es va ajustar al grup d'edat en risc. Cinquè, tots els fàrmacs amb un risc alt estan entre els hepatotòxics coneguts el que dona consistència als nostres resultats i sisè també s'ha estimat els risc de fàrmacs que no havien estat prèviament relacionats amb hepatotoxicitat, degut a que s'han tingut en compte exposicions a fàrmacs independentment del coneixement del seu potencial hepatotòxic.

A més el nostre estudi contribueix a completar la informació sobre l'hepatotoxicitat aguda relacionada amb el paracetamol a dosis terapèutiques, un fet que no s'havia estudiat fins ara amb un disseny prospectiu. En el nostre estudi mostrem una estimació d'aquesta incidència d'un dels analgèsics més utilitzats que fins al moment era desconeguda. Des de la publicació de l'assaig clínic (34) que mostrava un augment de transaminases en pacients exposats a dosis terapèutiques de paracetamol s'havia incrementat la controvèrsia per un fet que podria ser més freqüent del que inicialment s'havia pensat.

El diagnòstic de les reaccions d'hepatotoxicitat és difícil, en absència d'uns criteris fixes i acceptats, es tracta generalment d'un diagnòstic d'exclusió. Les diferents formes de presentació i els diferents nivells de gravetat dificulta la recollida sistemàtica dels casos. Per tant l'ús d'un mètode d'atribució de causalitat ha

permès aplicar un criteri estandarditzat i així disminuir la variabilitat de l'atribució de causalitat realitzada segons el criteri clínic o l'opinió d'experts.

El nostre estudi té varies limitacions. L'ús de fàrmacs en la comunitat s'expressa com persones temps de població exposada a una dosi establerta representativa (per exemple es va assumir que el risc del fàrmac no està associat a la durada de l'exposició o a la dosi), per tant no es considera que l'estimació de risc associat a diversos fàrmacs del mateix grup pot variar en funció de les durades de tractament i/o les dosis (p.ex. els analgèsics o AINEs). En aquest mètode s'assumeix que en la població, el fàrmac és consumit de manera crònica i a la dosi diària definida. Encara que els riscos s'han estimat restringint per l'ús concomitant de fàrmacs coneguts hepatotòxics, no podem descartar que altres hepatotòxics potencials no coneguts puguin haver confós els resultats. Les estimacions de risc tenen uns intervals de confiança amplis, però la seva magnitud suggereix una relació causal real d'hepatotoxicitat i són consistents amb les troballes fetes per altres autors.

L'atribució de causalitat s'ha basat en un algoritme relativament senzill d'aplicar però on el pes de cada criteri es va decidir per consens d'experts en funció de la importància que es va considerar que tenien en l'atribució de causalitat. De totes maneres l'escala RUCAM es considera actualment el millor mètode per atribuir la causalitat de les reaccions d'hepatotoxicitat (42,106). Cal tenir en consideració que aquesta escala té certes limitacions, com la poca definició dels ítems a contestar i la poca capacitat de diferenciar l'atribució quan dos fàrmacs són administrats al mateix temps. Com que l'algoritme puntua els fàrmacs hepatotòxics coneguts pot tendir a infraestimar el rol causal de fàrmacs sense hepatotoxicitat coneguda tant entre els comercialitzats recentment com els més antics (42). També cal considerar que l'escala RUCAM no té en compte els signes d'hipersensibilitat, fet rellevant tenint en compte que gairebé un terç de les



reaccions d'hepatotoxicitat es produeixen per un mecanisme immunoal·lèrgic (107-108). A més les reaccions d'inici tardà puntuen menys, i hi ha casos descrits de reaccions d'hepatotoxicitat que es produeixen després de 90 dies (108). Finalment l'algoritme no té en compte la indicació del fàrmac sospitós, que podria haver estat prescrit per tractar símptomes que podrien ser una manifestació primerenca de la patologia hepàtica.

Malauradament, no s'ha pogut estimar el risc associat a immunosupressors, citostàtics ni antiretrovirals, perquè els pacients amb les patologies tractades amb aquests fàrmacs s'ha exclòs per tal d'evitar el biaix de confusió per indicació. Pel mateix motiu no s'ha pogut estimar el risc d'hepatotoxicitat en pacients amb patologia hepàtica crònica.

Per a altres fàrmacs pels quals també s'han descrit casos d'hepatotoxicitat encara que amb poca freqüència amb relació al seu ús, com les estatines, quinolones, alguns macròlids (70,109) no s'ha pogut estimar pels pocs casos exposats. Tampoc s'ha pogut estimar el risc dels anticonceptius per manca de casos exposats.

### **Implicacions per a la pràctica clínica i futur**

Els nostres resultats proporcionen una visió general de la lesió hepàtica aguda relacionada amb fàrmacs des del punt de vista epidemiològic i de salut pública en el nostre medi, amb un patró de consum que pot ser molt diferent del d'altres països industrialitzats.

Disposar d'una gradació de risc d'hepatotoxicitat de fàrmacs freqüentment utilitzats a l'atenció primària pot ser útil als professionals de la salut per al maneig

dels pacients que presentin icterícia o un augment de la bilirubina i una alteració de les transaminasses, a l'hora d'atribuir la causalitat a algun dels fàrmacs que utilitza el pacient i un cop descartades altres causes d'hepatotoxicitat. Seria convenient incloure en el diagnòstic diferencial de l'hepatitis aguda els fàrmacs associats a un risc elevat o moderat d'hepatotoxicitat.

Aquests resultats confirmen l'hepatotoxicitat de fàrmacs àmpliament utilitzats (p.ex. antituberculosos, clorpromazina, o ticlopidina, amoxicil·lina clavulànic, eritromicina, nimesulida, al·lopurinol, fenitoïna i amiodarona), suggereixen un risc moderat associat a glibenclàmida, omeprazol, metoclopràmida i paracetamol a dosis terapèutiques, a més es confirma la seguretat d'un alt nombre de fàrmacs. La magnitud del risc de cada fàrmac s'ha de comparar amb el seu potencial benefici en una indicació determinada i tenint en compte les alternatives terapèutiques. De totes maneres les associacions inesperades caldrà confirmar-les en estudis posteriors.

Recentment degut a l'increment de la freqüència del fetge gras no alcohòlic, l'augment lleu moderat dels nivells de transaminasses no són infreqüents en la població general, el que ha portat a replantejar el canvi en els criteris diagnòstics d'hepatotoxicitat (55,110), elevant el nivell de ALT o AST que es considera hepatotoxicitat, tot i que en el nostre estudi ja es va seleccionar un nivell de transaminasses alt per tal de detectar només els casos més greus.

En els últims anys la disponibilitat de la informació clínica en les bases de dades electròniques tant en les que s'han creat per utilitzar en recerca com amb les que tenen un ús més administratiu, ha afavorit que es publicuessin diversos estudis per avaluar diferents metodologies per poder identificar els casos d'hepatotoxicitat a través d'aquestes bases de dades (19,111,112).

En un estudi realitzat amb la bases de dades Mini-Sentinel Distributed Database es va avaluar la utilitat i el valor predictiu positiu de l'ús dels codis diagnòstics ICD-9 per a la identificació de casos d'hepatotoxicitat aguda greu, en pacients amb patologia hepàtica crònica i en pacients sense antecedents de patologia hepàtica; es va trobar que l'ús de la combinació de codis diagnòstics relacionats amb lesió hepàtica aguda severa era el que tenia major valor predictiu positiu (112). En un altre estudi realitzat amb la base de dades Kaiser Permanente Southern California es va avaluar l'ús de valors estandarditzats de laboratori i criteris diagnòstics (ICD-9) per la identificació d'hepatotoxicitats agudes relacionades amb fàrmacs en una base de dades electrònica (111). També s'ha realitzat estudis a nivell europeu, comparant les incidències d'hepatotoxicitat aguda utilitzant les bases de dades CPRD i BIFAP, en aquest estudi s'han desenvolupat algorismes informàtics, considerant diferents escenaris, per a la verificació dels casos (19). La publicació d'aquests estudis reflexa que les bases de dades amb informació clínica ofereixen un potencial per l'estudi de l'hepatotoxicitat, però que encara no hi ha un mètode òptim per la identificació dels casos.

Al mateix temps s'han anat creant o consolidant registres de notificació espontània d'hepatotoxicitat relacionada amb fàrmacs que ajuden a tenir informació prospectiva sobre aquesta reacció (20-23).

La incidència d'hepatotoxicitat aguda relacionada amb paracetamol a dosis terapèutiques és baixa, inferior a un cas per  $10^6$  habitants per any en l'àrea d'estudi. El paracetamol a dosis terapèutiques es pot considerar suficientment segur pel que fa al seu potencial hepatotòxic. De totes maneres, considerant l'elevat consum de paracetamol en els països desenvolupats és important tenir en compte aquestes dades en termes de salut pública (113).

En l'estudi de les reaccions d'hepatotoxicitat encara queden àrees per desenvolupar, cal generar més coneixement sobre la possibilitat d'establir tant biomarcadors que facilitin el diagnòstic com biomarcadors que permetin establir factors predictors d'hepatotoxicitat. Per l'estudi d'aquest tipus de reaccions adverses un abordatge integratiu a partir de diverses tècniques com la proteòmica o la genòmica poden permetre un millor coneixement dels mecanismes implicats en la reacció i la identificació dels factors de risc. Per aquest motiu s'ha iniciat un projecte amb finançament FIS per l'estudi de marcadors proteòmics predictors d'hepatotoxicitat associada a antituberculosos (EC10-267). A més en el projecte europeu PROTECT ( FP/2007-2013 , IMI nº115004) s'ha realitzat una revisió sistemàtica per tal d'obtenir les estimacions de risc d'hepatitis aguda amb relació a l'ús de macròlids i amoxicil·lina-àcid clavulànic, per tal de poder estimar el risc atribuïble poblacional en una fase posterior del projecte. Degut a la baixa incidència d'aquesta reacció s'està desenvolupant l'ús de les bases de dades amb informació clínica per tal de poder analitzar un major nombre de casos d'hepatotoxicitat, també es treballa en la possibilitat d'ajuntar la informació de diferents bases de dades per tal d'obtenir un major nombre de casos. En aquests tipus d'estudis, el procés de validació dels diagnòstics és important per no incórrer en un biaix de selecció. També s'ha creat un consorci a nivell mundial, l'International Severe Adverse Drug Reactions Consortium (SAEC), per poder estudiar els determinants genètics de les reaccions adverses a medicaments, per l'estudi genètic de les reaccions d'hepatotoxicitat s'ha creat la xarxa IDILIC (International Drug-Induced Liver Injury Consortium). Queda per tant encara, un camp per recórrer en l'estudi de les reaccions d'hepatotoxicitat.

|

## CONCLUSIONS

1. La incidència d'hepatotoxicitat en el nostre medi ha estat de 7 casos per milió d'habitants i any (95% IC, 5,96-8,52).
2. Els fàrmacs que més han contribuït a produir hepatotoxicitat són els antibiòtics, entre ells la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida, l'amoxicil·lina-acid clavulànic, l'eritromicina, la clorpromazina i la ticlopidina.
3. Fàrmacs amb un alt risc relatiu estimat en el nostre estudi com l'ebrotidina, el droxicam i la nimesulida han estat retirats del mercat per problemes d'hepatotoxicitat.
4. Cal confirmar el risc d'hepatotoxicitat de diversos fàrmacs associats a un risc moderat en el nostre estudi com indometacina, diclofenac, aceclofenac, paracetamol, ranitidina i atenolol.
5. S'ha trobat una associació inesperada d'hepatotoxicitat i budesònida inhalada que cal confirmar amb altres estudis.
6. S'ha trobat un risc baix per fàrmacs que s'havien relacionat amb risc d'hepatotoxicitat com els IECA i els ISRS.
7. El paracetamol a dosis terapèutiques s'associa a un risc moderat d'hepatotoxicitat, aquesta associació cal confirmar-la amb altres estudis.
8. El paracetamol a dosis terapèutiques podria ser factor de risc moderat d'hepatotoxicitat fins i tot en pacients sense consum d'alcohol.

## CONCLUSIONS

9. El paracetamol a dosis terapèutiques pot ser un factor causal en pacients amb hepatotoxicitat i sense consum d'alcohol.
10. El mecanisme de producció de l'hepatotoxicitat associada al paracetamol podria ser immunològic ja que una alta proporció de pacients presenten símptomes d'hipersensibilitat.
11. La utilització de l'algoritme d'atribució de causalitat RUCAM, tot i les seves limitacions, ens ha permès discriminar el grau de causalitat de fàrmacs utilitzats de manera concomitant.
12. Un llistat de fàrmacs ordenats per gradació de risc d'hepatotoxicitat pot ser útil per al maneig dels pacients que es presenten amb alteracions de les proves de funció hepàtica i/o amb icterícia.
13. Cal la col·laboració en projectes nacionals i internacionals per completar la recerca epidemiològica amb una cerca de determinants a nivell molecular i d'impacte a nivell poblacional de l'hepatotoxicitat per medicaments.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287:2215–2220.
2. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* [Internet]. 2014 [citado 01-07-2015];4:e004221. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3902466&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, Failure SG for the S of AL. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*. 2007;13:1389–1395.
4. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR, (GEMHAB) G d'Estudi M d'Hepatotoxicitat A de B. 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.
5. Zimmerman HJ. HEPATOTOXICITY The adverse effects of drugs and the other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
6. Sabate M, Ibanez L, Perez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1401–1409.



## BIBLIOGRAFIA

7. Walker AM CRJ. The occurrence of new hepatic disorders in a defined population. . Post Mark Surveill. 1992;6:107–117.
8. 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.
9. Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. Hepatology. 1996;24:813–815.
10. Beard K, Belic L, Aselton P, Perera DR, Jick H. Outpatient drug-induced parenchymal liver disease requiring hospitalization. J Clin Pharmacol. 1986;26:633–637.
11. Duh MS Kronlund KH WAM. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachussets. Pharmacoepidemiol Saf. 1999;8:275–283.
12. Carson JL Strom SL DA. Drug-induced acute liver disease. Pharmacoepidemiol Saf. 1993;2:19–23.
13. Jinjuvadia K, Kwan W, Fontana RJ. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2007;102:2437–2443.
14. 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.
15. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom. Pharmacotherapy. 1997;17:721–728.

16. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology*. 1993;4:496–501.
17. 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.
18. Ferrajolo C, Coloma PM, Verhamme KMC, Schuemie MJ, de Bie S, Gini R, et al. Signal detection of potentially drug-induced acute liver injury in children using a multi-country healthcare database network. *Drug Saf*. 2014;37:99–108.
19. Ruigómez A, Brauer R, Rodríguez LAG, Huerta C, Requena G, Gil M, et al. Ascertainment of acute liver injury in two European primary care databases. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70:1227-1235.
20. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez 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.
21. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf*. 2009;32:55–68.
22. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver

- adverse events in VigiBase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf.* 2010;33:503–522.
23. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-induced Liver Injury [Internet]. U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services. [Actualitzat 23-06-2015; citat 30-06-2015]. Disponible a: <http://livertox.nih.gov/>
  24. Capella D, Pedros C, Vidal X, Laporte JR. Case-population studies in pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2002;25:7–19.
  25. Theophile H, Laporte JR, Moore N, Martin KL, Begaud B. The case-population study design: an analysis of its application in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2011;34:861–868.
  26. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot-Maleyran S, de Vries C, Sturkenboom M, et al. Methodology for a multinational case–population study on liver toxicity risks with NSAIDs: the Study of Acute Liver Transplant (SALT). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:605–616.
  27. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jove J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.* 2013;36:135–144.
  28. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42:1364–1372.
  29. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt F V, 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.

30. Fortuny J, Silverman D, Malats N, Tardón A, García-Closas R, Serra C, et al. [Use of analgesics and aspirin in a Spanish multicenter study]. *Gac Sanit* [Internet]. [cited 2014 Nov 12];19(4):316–320. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050968>
31. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. Epub 2015;n/a – n/a. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12635>
32. Lancaster EM1, Hiatt JR ZA. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89:193–199.
33. HJ Z. Hepatotoxicity: the adverse effects of drug and other chemicals on the liver. 2nd edn. Wilkins LW&, editor. Philadelphia; 1999.
34. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci S V, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:87–93.
35. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993 ;46:1331–1336.
36. Danan G, Benichou 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.
37. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664–669.
38. Garcia-Cortes M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:780–789.
39. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33:123–130.
40. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2000;33:1003–1005.
41. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48:1175–1183.
42. Lucena MI, Garcia-Cortes M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22:141–158.
43. Rodríguez-Martos A, Gual A LJ. The “standard drink unit” as a simplified recording system of alcohol consumption and its measurement in Spain. *Med Clin*. 1999;11:272–276.

44. Wessling A, Boethius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the defined daily dose (DDD) methodology. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39:207–210.
45. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27:411–420.
46. Berry G AP. Mid-P confidence intervals: a brief review. *J R Stat Soc Ser A* 1995;44:417–423.
47. Rothman KJ, Greenland S LT. Fundamentals of epidemiologic data analysis. *Modern Epidemiology*. Third edit. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. p. 213–237.
48. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology.* 1993;4:496–501.
49. Anonymous. Droxicam and hepatotoxicity-suspension of marketing authorisations recommended. *WHO Pharm Newsl.* 1995;2:1.
50. Anonymous. Withdrawal of medicinal products containing ebrotidine: liver toxicity. *WHO Inf Exch Syst.* 1998;72:1.
51. Products. TEA for the E of medicinal. Committe for proprietary medicinal products (CPMP) opinion following an article 31 referral. CPMP/1724/04 [Internet]. 2004 [citat 30-06-2015]. Disponible a: [http://www.ema.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Nimesulide\\_31/WC500013818.pdf](http://www.ema.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500013818.pdf)

## BIBLIOGRAFIA

52. BHCh S. Drug-induced hepatic injury. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier; 1992.
53. Nolan CM, Goldberg S V, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999;281:1014–1018.
54. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156:1327–1332.
55. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol [Internet]*. 2015;89:327-334
56. Pizarro AE, Andrade RJ, Garcia-Cortes M, Lucena MI, Perez-Moreno JM, Puertas M, et al. Acute hepatitis due to ticlopidine. A report of 12 cases and review of the literature. *Rev Neurol*. 2001;33:1014–1020.
57. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17:643–656, ix.
58. Zaragoza Marcet A, Alfonso Moreno V, Roig Catala E. NSAID-induced hepatotoxicity: aceclofenac and diclofenac. *Rev Esp Enferm Dig*. 1995;87:472–475.
59. Pérez JM Fernández A, González MA. PM. Toxic hepatitis caused by aceclofenac. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996;88:815–816.
60. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* . 2005;28:227–240.
61. Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction? *Am J Ther*. 2000;7:99–114.

62. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004;40:6–9.
63. Net A BA. Insuficiencia hepática aguda grave. Mas A, Escorsell MA, Fernández J. In: Medica A, editor. *Update en Medicina Intensiva*. Barcelona; 2005. p. 343–56.
64. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Stricker BH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:183–8.
65. Sánchez Garrido A. [Omeprazole-induced acute cholestatic hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:54.
66. Darabi K. Proton-pump-inhibitor-induced hepatitis. *South Med J*. 2005;98:844–845.
67. García-Cortés M, Lucena MI, Andrade RJ, Romero-Gómez M, Fernández MC. Lansoprazole-induced hepatic dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1731.
68. Schwartz MS, Frank MS, Yanoff A, Morecki R. Atenolol-associated cholestasis. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1084–1086.
69. Yusuf SW, Mishra RM. Hepatic dysfunction associated with atenolol. *Lancet*. 1995;346:192.
70. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents,



- anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis.* 2002;22:169–83.
71. Huerta C, Zhao SZ, Garcia Rodriguez LA. Risk of acute liver injury in patients with diabetes. *Pharmacotherapy.* 2002;22:1091–1096.
72. Sagir A, Wettstein M, Oette M, Erhardt A, Haussinger D. Budesonide-induced acute hepatitis in an HIV-positive patient with ritonavir as a co-medication. *AIDS.* 2002;16:1191–1192.
73. Capellà D, Bruguera M, Figueras A, Laporte J. Fluoxetine-induced hepatitis: why is postmarketing surveillance needed? *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:545–546.
74. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:249–262.
75. DeSanty KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1201–1211.
76. Díaz Madero A, López Ferreras A, Ruiz-Clavijo MT VAM. Evolución del consumo de antidepresivos en el área de Zamora desde 1996 a 1999. *Aten Prim.* 2001;28:333–339.
77. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz 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;44:1581–1588.
78. Inman WH. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J.* 1977;1:1500–1505.

79. Keisu M, Ekman E, Wiholm BE. Comparing risk estimates of sulphonamide-induced agranulocytosis from the Swedish Drug Monitoring System and a case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:211–214.
80. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br J Psychiatry.* 2004;184:41–47.
81. Moore N, Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Lignot S, Lassalle R, et al. Choice of the denominator in case population studies: event rates for registration for liver transplantation after exposure to NSAIDs in the SALT study in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:160–167.
82. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. An approach for the estimation of drug prescribing using the defined daily dose methodology and drug dispensation data. Theoretical considerations and practical applications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:513–517.
83. McClain CJ, Price S, Barve S, Devalarja R, Shedlofsky S. Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1:42–49.
84. Leeder JS PM. Anticonvulsant agents. In: Kaplowitz N DL, editor. *Drug-induced liver disease.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003. p. 425–46.
85. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2003;7:351–367.
86. Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40:10–15.

## BIBLIOGRAFIA

87. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology*. 2004;40:23–26.
88. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:3–20.
89. Holtzman JL. The effect of alcohol on acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Intern Med*. 2002;162:1193.
90. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001;161:2247–2252.
91. Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:283–90.
92. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*. 2007;27:1219–1230.
93. Andrade RJ, Lucena MI, García-Escañó MD, Camargo R. Severe idiosyncratic acute hepatic injury caused by paracetamol. *J Hepatol*. 1998;28:1078.
94. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández-Sánchez MC, Peláez G. [Hepatotoxicity caused by paracetamol at therapeutic doses]. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:317–318.
95. Andrade RJ, Lucena MI, Melgarejo F, García-Escañó MD. [Hepatotoxicity caused by isoniazid or by paracetamol]. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:314–315.

96. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother.* 2002;36:331–333.
97. Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristerá R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther.* 2006;28:755–760.
98. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med.* 2003;253:240–243.
99. Guérin C, Casez JP, Vital-Durand D, Levrat R. [Allergy to paracetamol. A case of hepatic and cutaneous involvement]. *Therapie.* 1984;39:47–49.
100. Bacon TH, Hole JG, North M, Burnett I. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:629–636.
101. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 2:S44–48.
102. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois M Le, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy.* 2005;60:1174–1177.
103. De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:508–511.

## BIBLIOGRAFIA

104. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1366–1369.
105. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:309–314.
106. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924–1934.
107. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007;11:459–475.
108. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007;11:477–505.
109. Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Liver Dis*. 2014;34:145–161.
110. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:806–815.
111. Shin J, Hunt CM, Suzuki A, Papay JI, Beach KJ, Cheetham TC. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury using electronic medical record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:190–198.

112. Lo Re V, Haynes K, Goldberg D, Forde KA, Carbonari DM, Leidl KBF, et al. Validity of diagnostic codes to identify cases of severe acute liver injury in the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Distributed Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:861–72.
113. Abecia LC, García del Pozo J de AF. Utilización de analgésicos o opioides en España 1992-2006. [citad 30-06-2015]. Disponible a: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/analgesicos\\_no\\_opio.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/analgesicos_no_opio.pdf)



## **ANNEX I**

### **Protocol de l'estudi**





**PROTOCOL D'HEPATOTOXICITAT**

S'inclouen els pacients amb:

↑ GPT (ALT)  $\geq$  5 vegades el límit superior de la normalitat,

i

Bilirrubina  $\geq$  3 mg/100 ml ( $\geq$  50  $\mu$ mol/l)

o

↑ FA  $\geq$  2 vegades el límit superior de la normalitat,

i

Bilirrubina  $\geq$  3 mg/100 ml ( $\geq$  50  $\mu$ mol/l)

S'exclouen els pacients amb:

- marcadors vírics d'hepatitis +
- usuaris de drogues per via parenteral
- SIDA
- neoplàsies disseminades o actualment en tractament

## ANNEX I

- septicèmia
- xoc/insuficiència cardíaca greu-moderada
- hemofília
- embaràs
- trasplantament de qualsevol òrgan
- intoxicacions

## PROTOCOL D'HEPATOTOXICITAT

### 1. HIPÒTESI D'INVESTIGACIÓ.

De quina manera augmenta el risc de presentar una hepatitis aguda l'exposició a fàrmacs (especialment els del grup d'antiinflamatoris no esteroidals)

### 1. SELECCIÓ DE CASOS

#### A - CRITERIS DIAGNÒSTICS D'INCLUSIÓ

##### 1.1 BIOQUÍMICS

Es consideraran les alteracions de valor més elevat que pertanyin al mateix dia i si és possible a l'inici del quadre ("analítica diagnòstica").

S'inclouran els pacients que presentin (a l'ingrés o durant el mateix):

a) augment de GPT 5 cops per sobre el límit superior de la normalitat,

o bé

b) augment de fosfatases alcalines (hepàtiques) 2 cops per sobre el límit superior de la normalitat,

i

c) augment de bilirrubina total, per sobre de 3 mg/100 ml ( $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ )

##### 1.2 CLÍNICS

Es valorarà la presència de febre / icterícia / hepatomegàlia / pruija com criteris complementaris als bioquímics ("dia índex").

### 1.3. HISTOLÒGICS

No són imprescindibles. En cas de disposar de biòpsia haurà de recolzar la hipòtesi farmacològica.

### 1.4. RADIOLÒGICS

És imprescindible la realització d'ecografia abdominal que descarti altres causes de patologia hepàtica.

## B - CRITERIS D'EXCLUSIÓ DE CASOS

- Edat igual o inferior a 14 anys
- Addictes a drogues parenterals.
- SIDA
- Dones embarassades.
- Neoplàsies disseminades o actualment en tractament.
- Alteracions cardiovasculars: xoc, insuficiència cardíaca greu o moderada.
- Sepsi.
- Hepatitis d'origen víric. Tots els casos hauran de tenir negatius els següents marcadors d'hepatitis vírica aguda: IgM anti VHA, Ags VHB, IgM anti VHB, IgM anti VHC. Absència de factors de risc para hepatitis E (viatges a zones endèmiques). També hauran de ser negatives les serologies per mononucleosi infecciosa i citomegalovirus. Si s'investiga sífilis i leptospira també hauran de ser negatives.
- Alteracions de la via biliar associades a obstrucció (colangitis, colecistitis, coledocolitiasi). S'inclouran litiasis vesiculars sense dilatació de via biliar, i es requerirà, en aquest cas, colangiografia normal i/o evolució no compatible amb coledocolitiasi (recuperació superior a 15 dies).  
L'ecografia abdominal ha de descartar cualsevol altra causa de patologia hepàtica (quistes, neoplàsies, etc).
- Malalties metabòliques que cursen amb colèstasi (Wilson, dèficit de  $\alpha_1$ -antitripsina).
- Ingesta de tòxics hepàtics (tetraclorur de carboni, tricloroetilè, fòsfor), bolets verinosos (amanita muscària, phalloides, verna).
- Intoxicacions voluntàries amb medicaments.
- Trasplantaments
- Hemofília

## 2. QÜESTIONARI

### 2.1. DADES GENERALS

Nom, edat, sexe, número història clínica, data d'ingrés, localització (llit), data diagnòstica d'hepatitis, nivell social (anys d'educació, professió, activitat laboral)

### 2.2. DADES CLÍNiques

Descripció del quadre clínic des de l'inici fins al diagnòstic d'hepatitis aguda: es recollirà de forma oberta reflexant les explicacions del pacient i de forma tancada per símptomes.

Presència de: febre, icterícia, hepatomegàlia, pruija, astènia, símptomes d'hipersensibilitat (erupció cutània, alteració renal, vasculitis, adenopaties), altres manifestacions extrahepàtiques (discràsies hemàtiques, alteració pulmonar, Stevens-Johnson, Lyell) (haurà de constar la data d'inici i final).

Antecedents patològics (data de l'últim episodi/diagnòstic):

- Intervenció quirúrgica recent (últims 6 mesos)
- Transfusions
- Antecedent de reacció adversa a medicaments
- Litiasi biliar
- Altra patologia hepàtica
- Insuficiència cardíaca
- Malaltia ulcerosa
- Malalties amb afectació de la immunitat (lupus, artritis reumatoide)
- Paludisme
- Colecistografia o altres probes en què s'hagin utilitzat mitjans de contrast radiològics (iodats) (angiografies, pielografies)

- Acupuntura

### 2.3. HÀBITS TÒXICS

- Alcohol: s'exclouran els pacients amb els criteris:  $AST > ALT$  + hepatomegàlia + consum d'alcohol  $> 150$  g/dia.

- Tatuatges

- Exposició professional a tòxics hepàtics:

paraquat, arsènic, insecticides (herbicides i pesticides)

coles (fusteria)

clorur de vinil, tricloroetilè (fabricació de PVC i esterilització)

fòsfor groc (indústria química)

tetraclorur de carboni (tintoreria)

disolvents i derivats del benzè

bolets verinosos (amanita muscària, phalloides, verna)



## 2.4. DADES DE LABORATORI

- GOT
- GPT
- FA
- Bilirrubina
- GGT
- albúmina
- proteïnes totals
- globulines totals, gammaglobulina
- fibrinogen
- leucòcits
- eosinòfils (eosinofília  $> 0,45 \times 10^9$  cel /l o  $> 450$  cel/mm<sup>3</sup>)
- probes de coagulació
- marcadors vírics
- dades immunològiques (ANA, AMA, etc)

## 2.5. PROBES DIAGNÒSTIQUES

Ecografia abdominal

Altres: TAC abdominal, colangiografia

Biòpsia hepàtica

## 2.6. ANAMNESI FARMACOLÒGICA

- Pregunta oberta de medicaments presos durant els últims 3 mesos abans de l'ingrés o del diagnòstic d'hepatitis en els casos que l'ingrés sigui molt llunyà al diagnòstic. (Es defineix una "data de referència" que coincidirà amb la data de l'anàlisi diagnòstica, i a partir d'aquesta data es recollirà l'exposició dels 3 mesos anteriors)

- Anamnesi per símptomes que portin a la ingesta d'analgèsics-AINE (dolor, febre, processos osteoarticulars (artrosi, artritis, gota), refredats, cops, caigudes).

- Anamnesi per símptomes que portin a la ingesta de principis actius associats amb major freqüència a reaccions d'hepatotoxicitat (nervis/insomni, convulsions, contracepció, malaltia del cor, processos infecciosos, problemes digestius/úlcers, colesterol alt, pressió alta, sucre a la sang, vitamines, problemes en la pell/psoriasi, hormones sexuals).

- Anamnesi per especialitats farmacèutiques de major venda corresponents a analgèsics-AINE i de principis actius que amb major freqüència s'han associat a reaccions d'hepatotoxicitat (antidepressius, anestèsics, antiepilèptics, tuberculostàtics, esteroides anabòlics, amiodarona, eritromicina, cotrimoxazol, tetraciclins, cimetidina, ranitidina, hipocolesterolemiant, antigotosos, antihipertensius, hipoglucemiant orals, contraceptius, vitamina A, herbes medicinals).

Informació requerida: Nom comercial, dosi, data d'última ingesta, període d'administració, indicació, font de la informació.

## 2.7. EVOLUCIÓ

Data de recuperació

Analítica corresponent

Diagnòstics a l'alta

Tractaments a l'alta

## CASOS INTRAHOSPITALARIS

Es consideren casos d'hepatitis intrahospitalaris, els pacients que desenvolupin el quadre posteriorment a la data d'ingrés, pacients que es troben en institucions psiquiàtriques o que han estat donats d'alta hospitalària en menys de 7 dies.

Els pacients que vinguin de residències geriàtriques no es consideren intrahospitalaris perquè pot haver el mateix patró d'ús de fàrmacs dels pacients d'edat avançada que vinguin del domicili.

## HOSPITALS PARTICIPANTS

501 Hospital Clínic i provincial

502 Vall d'Hebron Hospitals

503 Hospital Prínceps d'Espanya de Bellvitge

505 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

510 Hospital Nostra Senyora del Mar

513 Hospital Mútua de Terrassa

516 Hospital de Granollers

528 Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona

539 Hospital Sant Llorens de Viladecans

540 Hospital Cardiològic de Manresa

541 Hospital General de Manresa

542 Hospital Sant Jaume de Calella

PATRONS D'HEPATOTOXICITAT

HAC1 hepatitis aguda amb patró colestàsic

HAM2 hepatitis aguda mixta

HAH3 hepatitis aguda hepatocel.lular

## ANALÍTICA DIAGNÒSTICA

L'"analítica diagnòstica" és la 1<sup>a</sup> analítica que reflexa els valors d'ALT i FA més elevats (es registra la data) i s'utilitza per determinar el patró de la lesió hepàtica que presenta el pacient. Ens interesen els valors del mateix dia per fer el quocient n<sup>o</sup>vegades el límit superior de normalitat d'ALT / n<sup>o</sup>vegades el límit superior de normalitat de FA. Si el resultat del quocient és >5 el patró és hepatocel.lular, si és <2 el patró és colestàsic, i si és <5 >2 es considera mixt.

En cas que "l'analítica diagnòstica" (1<sup>a</sup> més elevada) estigui incompleta i per tant no es pugui calcular el patró, s'utilitzaran els valors de l'analítica completa més propera. En la base de dades es registrarà el n<sup>o</sup> de vegades el límit de la normalitat de "l'analítica diagnòstica" i si és incompleta i el valor utilitzat per calcular el patró no és representatiu del n<sup>o</sup> de vegades el límit de la normalitat que s'ha alterat en el pacient en concret es deixarà la variable en blanc.

Es registrarà també la data corresponent a la "1<sup>a</sup> analítica" que compleix els criteris d'inclusió a l'estudi (sigui o no "analítica diagnòstica"), especificant on s'ha realitzat: 1 = hospital/UCIES

2 = ambulatori, metge capçalera

3 = digestòleg

4 = pacients sota seguiment o atenció especial: controls en diabètics, hipertensos, geriàtrics, dialitzats, clíniques mentals, pacients ingressats en el moment de l'analítica, etc)

El motiu de la petició de la 1<sup>a</sup> analítica es registrarà de forma oberta: "control", "icterícia", "colúria", etc.

Es registrarà també el n<sup>o</sup> de vegades el límit de la normalitat de la 1<sup>a</sup> bilirrubina més elevada (encara que la data no coincideixi amb la de l'"analítica diagnòstica").

gener 98 - 19-3-98

## CRITERIS A SEGUIR PEL COMITÈ AVALUADOR D'HEPATITIS IDIOPÀTIQUES

### CRITERIS D'INCLUSIÓ

#### 1- Criteris analítics de gravetat:

GPT (ALT)  $\geq 5$  x límit superior de la normalitat + Bilirrubina  $\geq 3$  mg/dl

FA  $\geq 2$  x límit superior de la normalitat + Bilirrubina  $\geq 3$  mg/dl

#### 2- Paràmetres virals:

2.1 virus hepatitis A -B -C NEGATIUS, en quadres d'hepatitis amb patró mixt i citolític. Amb patrons clarament colestàsics no seran necessaris.

2.2 no cal si el patró és colestàsic + simptomatologia suggestiva de fàrmac (febre elevada que persisteix quan apareix la icterícia) i/o eosinofília

2.3 no cal virus A si  $>50$  anys + simptomatologia suggestiva de fàrmac (febre elevada que persisteix quan apareix la icterícia) i/o eosinofília

2.4 serà suficient una determinació PCR única del virus C

2.5 serà suficient una determinació única virus C  $\geq 1$  mes del dia índex

#### 3- Proves diagnòstiques

3.1 L'ecografia abdominal ha de descartar altres causes de patologia hepàtica (no ha d'haber coledocolitiasi ni dilatació de vies biliars)+ evolució analítica no suggestiva de pedres (recuperació  $> 15$ dies)

3.2 Si hi ha litiasi vesicular s'ha de realitzar una colangiografia, que haurà de ser normal.

3.3 biòpsia hepàtica obligada en hepatopatia crònica idiopàtica de nou diagnòstic

3.4 biòpsia hepàtica obligada en hepatitis autoimmunes, en aquests casos caldrà seguiment d'un any des de la retirada del tractament

### CRITERIS PER ESTABLIR EL DIA ÍNDEX

El dia índex es basarà principalment en les dades clíniques. Si es disposen de dades analítiques prèvies a l'inici de la simptomatologia només s'utilitzaran si l'inici de la simptomatologia no està clar. En aquest cas el dia índex es definirà com la data que correspongui al pic d'alteració hepàtica ( $\pm$  criteris inclusió a l'estudi)

- El dia índex (DI) es defineix com la data d'inici d'astènia acompanyada o no d'altres símptomes, però seguida d'altres símptomes característics d'alteració hepàtica en un interval  $\leq 7$  dies.
- El DI es defineix com la data d'inici d'hepatomegàlia (sensació d'inflamació fetge) acompanyada o no, i seguida d'altres símptomes d'alteració hepàtica en un interval  $\leq 7$  dies
- El DI es defineix com la data d'inici de nàusees i vòmits seguits d'icterícia o d'altres símptomes d'alteració hepàtica en un interval  $\leq 7$  dies
- El DI es defineix com la data d'inici de vòmits i diarrea seguits d'icterícia en un interval  $\leq 7$  dies
- El DI es defineix com la data d'inici de vòmits i diarrea seguits de febre i altres símptomes característics d'hepatitis en un interval  $\leq 3$  dies
- El DI es defineix com la data d'inici d'icterícia/acòlia/colúria sense cap altre simptomatologia prèvia.
- El DI es defineix com la data d'inici de febre alta associada a erupció cutània pruriginosa de forma continuada fins l'aparició de la icterícia
- El DI es defineix com la data d'inici de febre, encara que només duri 1 dia, i que desapareix abans de l'aparició de la icterícia però en un interval no superior a 5 dies
- En el cas de 2 episodis de febre separats per un interval  $\pm 14$  dies, el DI es defineix com la data d'inici de la segona febre, si va seguit en  $\leq 5$  dies d'aparició d'altre simptomatologia característica d'hepatitis
- El DI es defineix com la data d'inici de dolor abdominal que persisteix en l'interval  $\leq 5$  dies previs a l'aparició de la icterícia/febre o altres símptomes característics d'hepatitis

El dia índex es defineix com la data d'inici de símptomes com astènia, nàusees, vòmits, diarrea, sensació d'inflamació hepàtica, dolor abdominal continu, febre continuada, erupció cutània, pruija, tots ells seguits d'icterícia, colúria o acòlia en un interval no superior a 7 dies; entenent tota la simptomatologia com un quadre continu i progressiu fins la icterícia i confirmació d'hepatitis aguda amb les dades de laboratori.

Si la febre no és continua fins els 5 dies abans de la icterícia no es considera. Si el dolor abdominal no és continu fins els 5 dies abans de la icterícia o febre no es considerarà

Si els altres símptomes comencen més enllà de 7 dies tampoc es consideraran.



## COMITÈ D'AVALUACIÓ

Es considera que un cas és revisat pel Comitè d'Avaluació quan s'actualitza i es prepara la informació referent al cas i es decideix per consens, ja sigui de forma local (LI+EP) o en Comitè d'Investigadors, quina categoria tindrà el cas revisat (definit, probable, possible o exclòs).

Cada Comitè d'Avaluació té un full propi amb la decissió i la data en què s'ha pres aquesta decissió.

Amb la finalitat de calcular aproximadament el temps existent entre la indentificació del cas i la seva acceptació es registraran a la base de dades les dates dels comitès i la decissió de cada un d'ells

## ALGORITME DE CLASSIFICACIÓ DELS CASOS SEGONS EL PATRÓ BIOQUÍMIC DE LA LESIÓ HEPÀTICA

### CRITERIS DE CLASSIFICACIÓ DELS CASOS

#### 1.- PATRÓ HEPATOCEL·LULAR/MIXT:

- virus C - únic i proper al diagnòstic amb recuperació positiva PROBABLE
- " " " " " " " pendent POSSIBLE
- absència virus A en <50 anys POSSIBLE
- sense ecografia + sense clínica de coledocolitiasi + recuperació >15 dies PROBABLE
- sense eco + sense clínica coledocolitiasi + eco posterior negativa DEFINIT
- eco amb litiasi sense dilatació de vies biliars + sense colangio PROBABLE

#### 2.- PATRÓ MIXT:

- virus C - únic i proper al diagnòstic amb recuperació positiva PROBABLE
- " " " " " " " pendent POSSIBLE
- absència virus A en <50 anys POSSIBLE
- sense ecografia + sense clínica de coledocolitiasi POSSIBLE
- sense eco + sense clínica coledocolitiasi + eco posterior negativa DEFINIT
- eco amb litiasi sense dilatació de vies biliars + sense colangio POSSIBLE

#### 3.- PATRÓ COLESTÀSIC

- virus C - únic i proper al diagnòstic DEFINIT

#### 4.- AUTOIMMUNE

- tractament amb corticoides + evolució pendent POSSIBLE

ANAMNESI FARMACOLÒGICA DIRIGIDA PER SÍMPTOMES

- 01 - mal de cap/migranya
- 02 - mal de queixals
- 03 - dolor de regla
- 04 - artrosi/mal de genolls, esquena, cervicals, ...
- 05 - artritis/àcid úric
- 06 - dolor per cops/caigudes
- 07 - úlcera d'estómac
- 08 - dispèpsia/dolor abdominal/digestió pesada
- 09 - cansament/malestar general/apatia
- 10 - altres dolors (especificar)
- 11 - refredat/tos/mal de coll
- 12 - febre
- 13 - antibiòtics/infecció
- 14 - asma/problemes per respirar
- 15 - malaltia del cor
- 16 - problemes de circulació/varices
- 17 - colesterol
- 18 - pressió sanguínia
- 19 - diabetis
- 20 - nervis/insomni/depressió
- 21 - convulsions/tremolors
- 22 - anestèsics
- 23 - vitamines/aprimament
- 24 - herbes
- 25 - fòrmules magistrals
- 26 - malaltia dels ulls/orelles/gotes/coliris
- 27 - altres

CATÀLEG FOTOGRÀFIC

AAS 100mg, comp

Adalat oros 30, comp

Adiro 200, comp

Airtal, comp

Ardine 500mg, sobres

Aspirina adults, comp

Astudal 5, comp

Augmentine 500/125, comp

Baycip 500, comp

Capoten 25, comp

Cibalgina 220mg, comp

Clamoxyl 500 mg, caps

Daonil 5mg, comp

Denvar 400, caps

Diane 35, grag

Efferalgan 500mg, comp effervesc

Euglucon 5, comp

Feldene flas 20, liotabs

Gelocatil 650mg, comp

Inacid, caps

Klacid 250, comp

Lasain, inject

Liplat 20, comp

Losec 20, caps

Manidon HTA, tabl

Masdil 60, comp

Microdiol

## ANNEX I

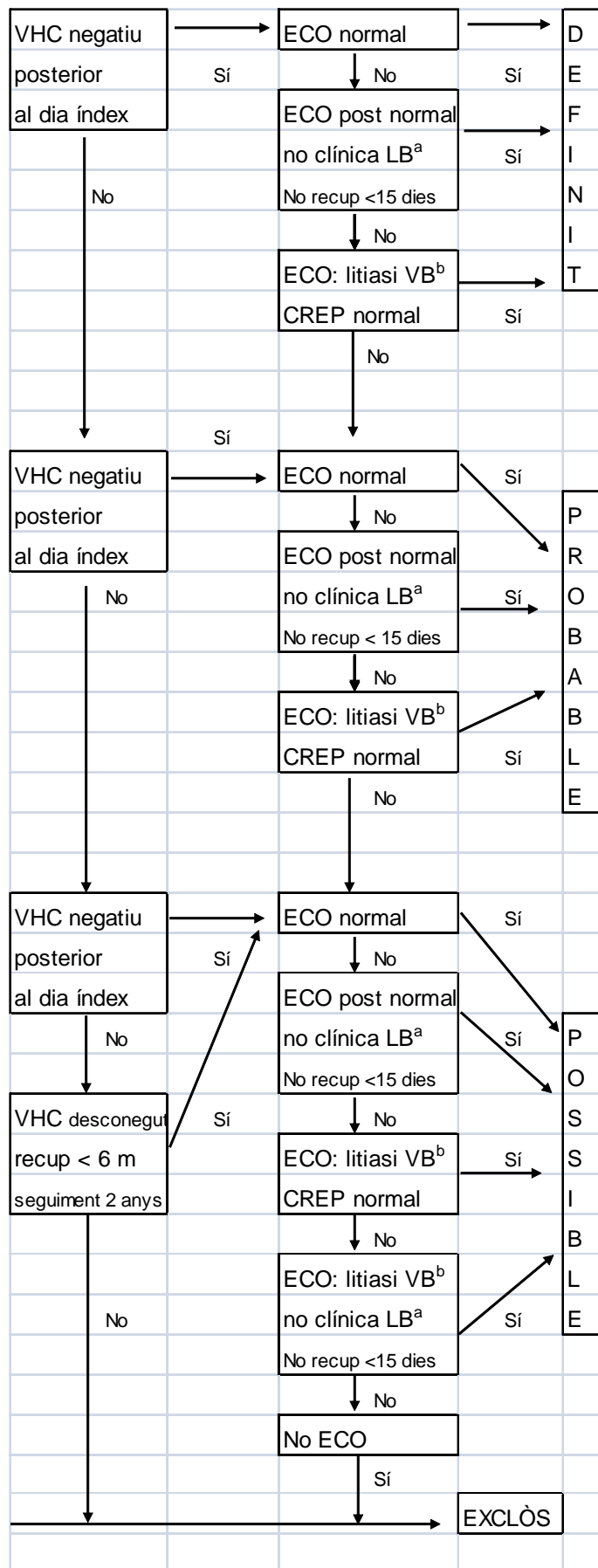
Mopral 20, caps  
Movalis 15, comp  
Naprosyn 500, comp  
Neobrufen 600, comp  
Nobritol 12,5+5, caps  
Nolotil, caps  
Norvas 5, comp  
Nimotop, comp lacats  
Optalidon, grag  
Orbenin 500, caps  
Orudis retard, comp  
Pantomicina 500 ES, comp filmtab  
Prozac 20, caps  
Relif 1g, comp  
Renitec 20mg, comp  
Rhodogil, comp  
Seroxat, comp  
Tenso-stop 20, comp  
Termalgin codeina, caps  
Tiklid, comp  
Tonopan, grag  
Triagynon, grag  
Tryptizol 25mg  
Vibracina 100, caps  
Voltaren 50, comp enter  
Zantac 150, comp  
Zinnat 250, sobres  
Zitromax 500, comp  
Zyloric 100, comp  
Ebrocit 400, comp

## **ANNEX II**

### **Flux de classificació dels casos**

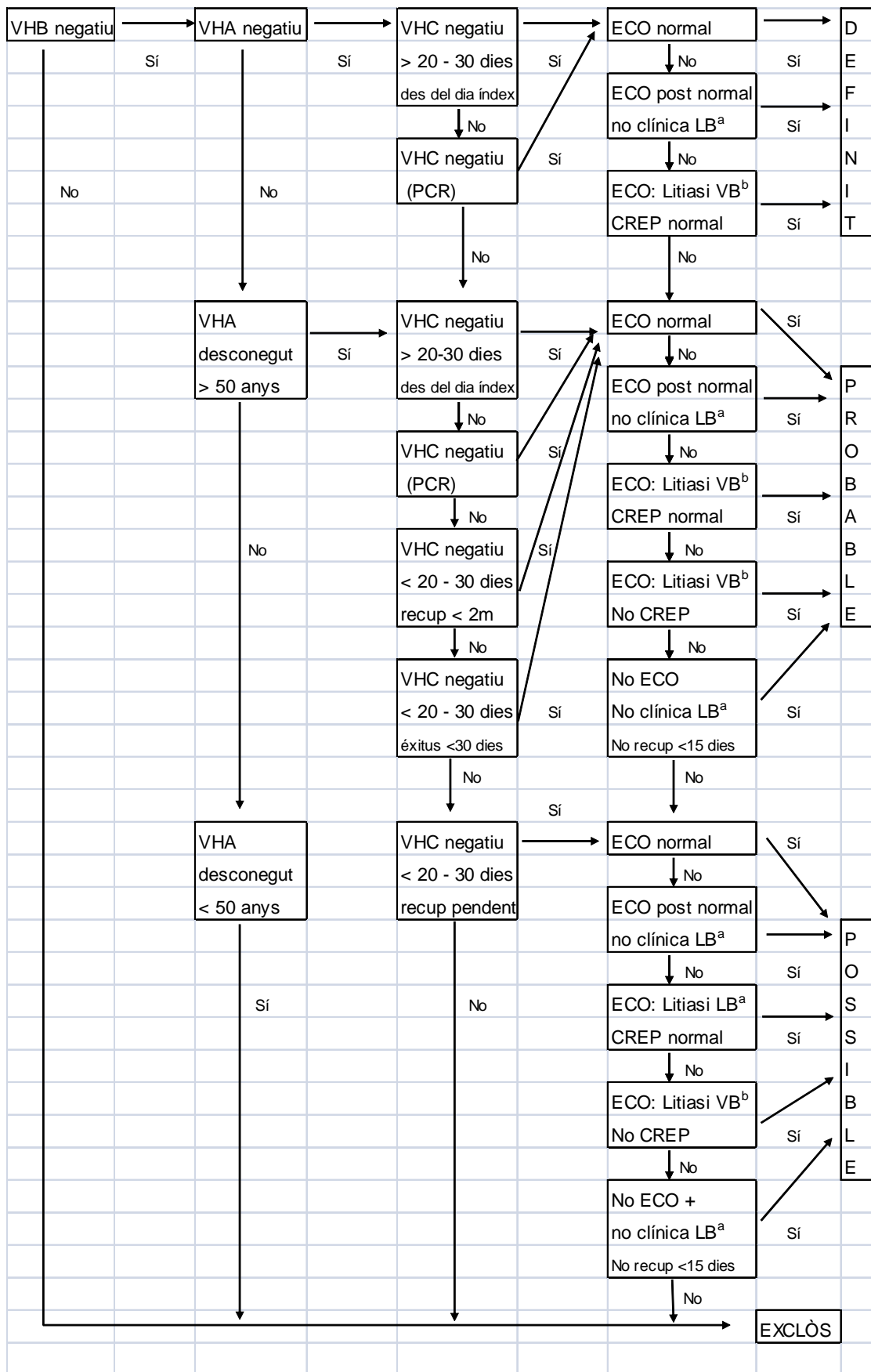


Patró colestàtic



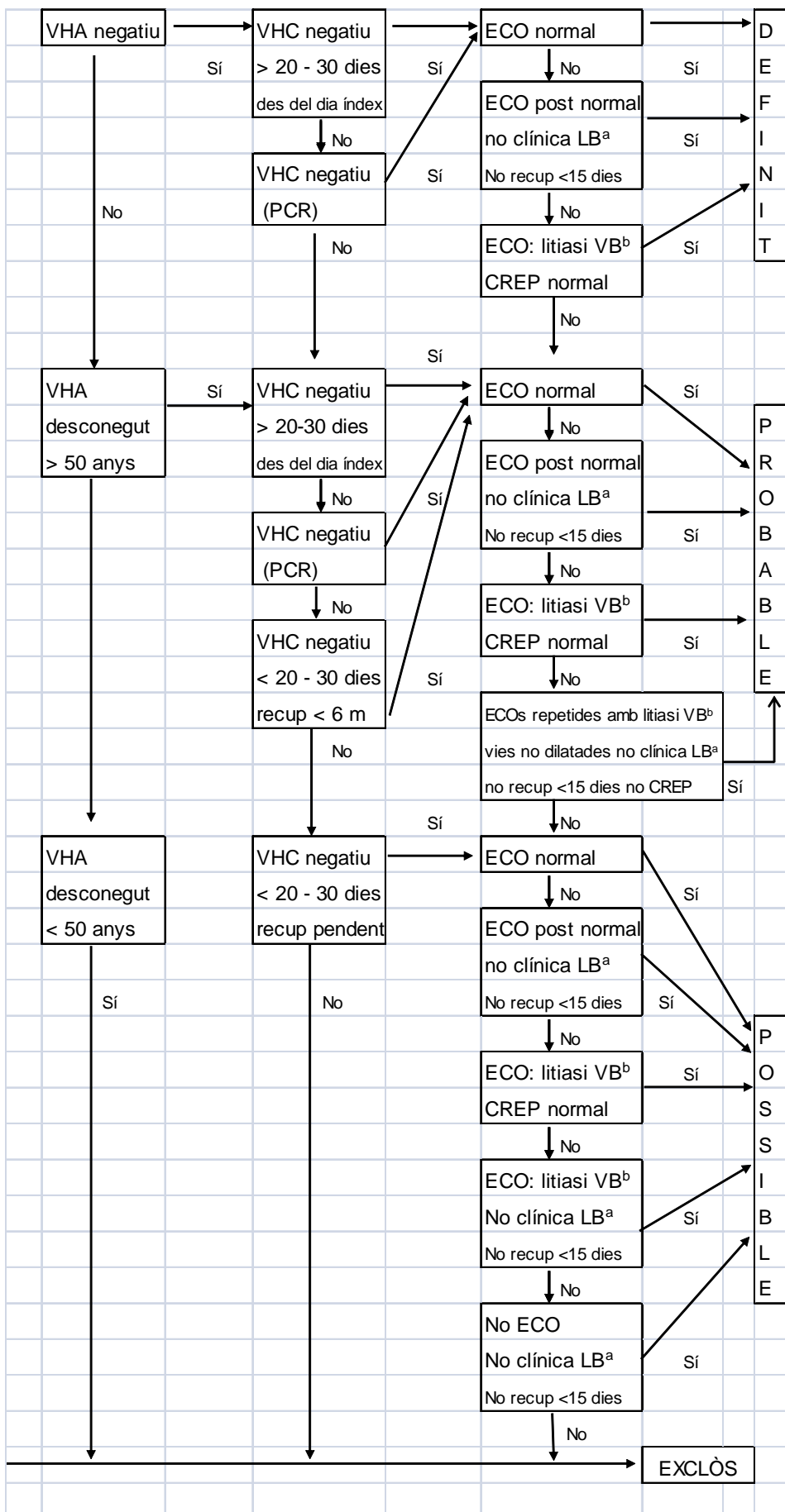


Patró hepatocel·lular



Patró mixt

# Risc d'hepatotoxicitat aguda greu associada a l'ús de medicaments





## **ANNEX III**

### **Escala RUCAM**



DRUG \_\_\_\_\_

CASE N° \_\_\_\_\_

REACTION ONSET \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**CAUSALITY ASSESSMENT  
OF A DRUG IN A CASE OF  
ACUTE LIVER INJURY**

ROUSSEL UCLAF

FORM COMPLETED  
ON \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

	HEPATO CELLULAR TYPE		CHOLESTATIC or MIXED TYPE		ASSESSMENT
<b>1. TIME TO ONSET</b>					
Incompatible	Reaction occurred before starting the drug or more than 15 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)		Reaction occurred before starting the drug or more than 30 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)		UNRELATED
Unknown	When information is not available to calculate time to onset, then the case is				Insuff. documented
	INITIAL TREATMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	INITIAL TREATMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	SCORE (ENCIRCLE THE RESULTS)
- From the beginning of the drug Suggestive Compatible	5 to 90 days < 5 or > 90 days	1 to 15 days > 15 days	5 to 90 days < 5 or > 90 days	1 to 90 days > 90 days	+ 2 + 1
- From cessation of the drug Compatible	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	+ 1
<b>2. COURSE</b>	DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF ALT (SGPT) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES		DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF A.P. (OR TB) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES		
After cessation of the drug Highly suggestive Suggestive Compatible Inconclusive	Decrease ≥ 50% within 8 days Decrease ≥ 50% within 30 days Not applicable No information or Decrease ≥ 50%, after the 30th day		Not applicable Decrease ≥ 50% within 180 days Decrease < 50% within 180 days Persistence or increase or no information No situation		+ 3 + 2 + 1 0
Against the role of the drug If the drug is continued Inconclusive	Decrease < 50%, after the 30th day or recurrent increase All situations		Not applicable All situations		- 2 0
<b>3. RISK FACTORS</b>	Ethanol		Ethanol or Pregnancy		
Presence					+ 1
Absence					0
Age of the patient ≥ 55 years					+ 1
Age of the patient < 55 years					0
<b>4. CONCOMITANT DRUG(S)</b>					
None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset					0
Concomitant drug with compatible or suggestive time to onset					- 1
Concomitant drug known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset					- 2
Concomitant drug with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)					- 3
<b>5. SEARCH FOR NON DRUG CAUSES</b>					
Group I (6 causes) = RECENT VIRAL INFECTION WITH HAV (IgM anti-HAV antibody) or HBV (IgM anti-HBc antibody) or HCV (anti-HCV antibody) and circumstantial arguments for non A-non B hepatitis); BILIARY OBSTRUCTION (ultrasonography); ALCOHOLISM (AST/ALT ≥ 2); ACUTE RECENT HYPOTENSION HISTORY (particularly if underlying heart disease)			. All causes - groups I and II - reasonably ruled out		+ 2
			. The 6 causes of group I ruled out		+ 1
			. 5 or 4 causes of group I ruled out		0
			. Less than 4 causes of group I ruled out		- 2
Group II = Complications of underlying disease(s); Clinical and/or biological context suggesting CMV, EBV or Herpes virus infection			. Non drug cause highly probable		- 3
<b>6. PREVIOUS INFORMATION ON HEPATOTOXICITY OF THE DRUG</b>					
Reaction labelled in the product characteristics					+ 2
Reaction published but unlabelled					+ 1
Reaction unknown					0
<b>7. RESPONSE TO READMINISTRATION</b>					
Positive	Doubling of ALT with the drug alone		Doubling of AP (or TB) with the drug alone		+ 3
Compatible	Doubling of ALT with the drugs already given at the time of the 1st reaction		Doubling of AP (or TB) with the drugs already given at the time of the 1st reaction		+ 1
Negative	Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration		Increase of AP (or TB) but less than N in the same conditions as for the first administration		- 2
Not done or not interpretable	Other situations		Other situations		0

TOTAL (add the encircled figures)

07.92

Fig. 2



## **ANNEX IV**

### **Llistat de totes les exposicions**





	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
<b>Anti-bacterial agents</b>				
Amoxicillin	9	6	5	20
Amoxicillin + clavulanic acid	9	3	5	17
Cefazolin	1	0	0	1
Ceftibuten	0	1	0	1
Ceftriaxone	1	0	0	1
Cefuroxime	0	1	1	2
Chloramphenicol	1	0	0	1
Ciprofloxacin	1	0	0	1
Cloxacillin	1	0	0	1
Erythromycin	0	1	2	3
Etambutol	0	2	0	2
Isoniazid	1	11	1	13
Itraconazole	1	0	0	1
Ketoconazole (topic)	1	0	0	1
Norfloxacin	1	0	0	1
Pyrazinamide	1	7	0	8
Rifampicin	1	8	0	9
Streptomycin	0	1	0	1
Sulfamethoxazole + trimethoprim	1	0	0	1
Trovafloxacin	0	0	1	1
<b>Musculo-skeletal system</b>				
Aceclofenac	2	0	1	3
Acetylsalicylic acid	3	8	1	12

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Allopurinol	3	0	1	4
Benzydamine	1	1	0	2
Diclofenac (topic)	2	2	1	5
Diclofenac	2	4	2	8
Dimethyl sulfoxide (topic)	0	1	1	2
Droxicam	1	1	1	3
Glucosamine	0	1	0	1
Ibuprofen	0	1	0	1
Indomethacin	0	3	0	3
Isonixin	0	1	0	1
Ketoprofen	0	0	1	1
Lysine clonixinate	1	0	0	1
Nabumetone	1	0	0	1
Naproxen	2	0	0	2
Nimesulide	0	3	0	3
Methyl salicylate (topic)	0	1	1	2
Salicylic acid (topic)	0	1	0	1
<b>Analgesics</b>				
Codeine	3	2	0	5
Metamizole	3	3	2	8
Methadone	1	0	0	1
Morphine	1	0	0	1
Paracetamol	11	16	5	32
Pethidine	2	0	0	2
Tramadol	1	0	0	1
<b>Alimentary tract and metabolism</b>				

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Acarbose	1	0	0	1
Algeldrate	0	2	0	2
Alginic acid	0	0	1	1
Almagate	3	3	2	8
Aluminium glycinate	0	1	0	1
Attapulgate	0	0	1	1
Benzoxonium chloride	0	1	0	1
Bisacodyl	0	1	0	1
Cimetidine	2	0	0	2
Cinitapride	0	1	0	1
Cisapride	0	2	0	2
Cystine	0	2	0	2
Dimeticone	0	0	1	1
Domperidone	2	0	0	2
Ebrotidine	0	4	0	4
Famotidine	1	0	1	2
Glibenclamide	4	4	0	8
Glycerol	1	0	0	1
Insulin	7	2	0	9
Lactitol	2	0	0	2
Magnesium carbonate	0	1	1	2
Methylcellulose	1	0	0	1
Metoclopramide	2	4	1	7
Omeprazol	5	4	3	12

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Ranitidine	10	7	2	19
Scopolamine	0	1	1	2
<b>Platelet aggregation inhibitors</b>				
Acetylsalicylic acid	3	3	3	9
Dipyridamol	1	0	1	2
Ticlopidine	7	0	1	8
Triflusal	1	1	0	2
<b>Cardiovascular system</b>				
Amiloride	0	0	1	1
Amiodarone	2	1	0	3
Amlodipine	1	2	1	4
Atenolol	2	3	3	8
Betahistine	0	1	0	1
Bezafibrate	1	0	0	1
Buflomedil	1	0	0	1
Calcium dobesilate	0	1	0	1
Captopril	8	1	0	9
Carteolol	1	0	0	1
Chlortalidone	0	0	1	1
Cilazapril	0	1	0	1
Colestyramine	1	0	0	1
Digoxin	2	1	0	3
Dihydroergotoxine	0	1	0	1
Diltiazem	1	0	1	2
Enalapril	2	4	0	6
Epinephrine	1	1	0	2

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Fenofibrate	0	1	1	2
Fluvastatin	0	1	0	1
Fosinopril	1	0	0	1
Furosemide	3	1	2	6
Glyceryl trinitrate	2	0	0	2
Hidrosmín	1	0	0	1
Hydralazine	1	0	0	1
Hydrochlorothiazide	1	3	3	7
Isosorbide mononitrate	1	0	1	2
Labetalol	1	0	0	1
Lisinopril	0	0	1	1
Lovastatin	1	0	0	1
Methyldopa	1	0	0	1
Nadolol	0	0	1	1
Nifedipine	2	0	1	3
Nimodipine	1	1	0	2
Pentoxifylline	1	0	0	1
Pravastatin	0	1	0	1
Propranolol	0	1	0	1
Simvastatin	1	0	0	1
Spironolactone	0	1	1	2
Streptodornase	1	0	0	1
Torasemide	1	0	0	1
Troxerutin	1	0	0	1

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Vincamine	0	1	0	1
<b>Respiratory system</b>				
Acetylcysteine	1	0	0	1
Ambroxol	1	1	0	2
Budesonide	2	2	3	7
Carbocisteine	0	1	0	1
Chlorphenamine	1	1	1	3
Codeine	0	0	1	1
Dexchlorpheniramine	2	1	1	4
Dextromethorphan	0	1	0	1
Ebastine	1	0	0	1
Etamiphylline	1	0	0	1
Fluticasone	0	0	1	1
Formoterol	1	0	1	2
Ipratropium bromide	1	2	2	5
Loratadine	1	0	0	1
Mesna	1	0	0	1
Pseudoephedrine	1	0	0	1
Phenylephrine	0	1	1	2
Salbutamol	2	3	3	8
Salmeterol	1	1	2	4
Sodium benzoate	0	1	0	1
Theophylline	1	2	1	4
<b>Benzodiazepines</b>				
Alprazolam	1	3	1	5
Bromazepam	0	1	0	1

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Citalopram	0	0	1	1
Clobazam	0	1	0	1
Clonazepam	1	0	1	2
Diazepam	2	1	1	4
Flunitrazepam	0	1	1	2
Hydroxyzine	0	1	0	1
Lorazepam	1	4	1	6
Lormetazepam	1	1	0	2
Midazolam	0	1	0	1
Potassium clorazepate	2	3	0	5
Zolpidem	1	0	0	1
<b>Antipsychotics</b>				
Chlorpromazine	2	1	0	3
Clotiapine	2	0	0	2
Haloperidol	0	1	0	1
Levomepromazine	1	1	0	2
Pipotiazine	0	1	0	1
Risperidone	0	1	0	1
Sulpiride	0	1	0	1
Thioridazine	1	0	0	1
<b>Antidepressants</b>				
Amitriptyline	0	2	1	3
Fluoxetine	3	0	0	3
Fluvoxamine	0	1	0	1



	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Iproniazide	0	1	0	1
Maprotiline	0	2	0	2
Mianserin	0	1	0	1
Paroxetine	0	2	1	3
Phenelzine	0	1	0	1
Sertraline	0	1	0	1
Venlafaxine	0	0	1	1
<b>Genito urinary system and sex hormones</b>				
Alfuzosin	0	1	0	1
Desogestrel	1	0	0	1
Estrogens + progestogens	0	1	0	1
Ethinylestradiol	1	1	0	2
Gestodene	0	1	0	1
Medroxyprogesterone	0	0	1	1
Nandrolone	0	0	1	1
Stanozolol	0	0	1	1
Tamsulosin	0	1	0	1
Testosterone	0	0	2	2
<b>Antiepileptics</b>				
Aminobutyric acid	0	1	0	1
Biperiden	0	2	0	2
Carbamazepine	1	0	0	1
Carbidopa	0	1	0	1
Levodopa	0	1	0	1
Phenytoin	2	0	1	3
Phenobarbital	1	0	0	1

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Tetrabamate	0	1	0	1
<b>Blood and blood forming organs</b>				
Acenocoumarol	2	1	0	3
Dextran	0	1	0	1
Enoxaparin	3	1	0	4
Ferrous sulfate	1	0	0	1
Heparin	2	0	0	2
<b>Low-molecular-weight heparins<sup>1</sup></b>	4	0	1	5
Nadroparin	1	0	0	1
Streptokinase	1	0	0	1
<b>Hormonal preparations, excluded sex hormones and insulins</b>				
Betamethasone	1	0	0	1
Betamethasone (topic)	1	0	0	1
Calcitonin	0	1	0	1
Cortisona	0	2	0	2
Deflazacort	1	0	0	1
Dexamethasone	2	0	0	2
Hydrocortisone (topic)	1	0	0	1
Levothyroxine	0	3	0	3
Methylprednisolone	1	1	0	2
Prednisolone	0	0	1	1
Prednisone	1	0	1	2
Triamcinolone	1	0	0	1
<b>Dermatologicals</b>				

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Calamine	1	0	0	1
Calcipotriol	0	1	0	1
Chlorhexidine	0	2	0	2
Coal tar	0	1	0	1
Fluocinolone (topic)	0	1	0	1
Pentosan polysulfate	2	0	0	2
Thymol	2	0	0	2
<b>Anesthetics</b>				
Benzocaine (topic)	0	3	0	3
Bupivacaine	1	0	0	1
Butacaine (topic)	0	1	0	1
Butyl aminobenzoate (topic)	0	1	0	1
Fentanyl	1	0	0	1
Lidocaine (topic)	1	0	0	1
Mepivacaine	0	1	0	1
Tetracaine (topic)	0	1	0	1
<b>Sensory organs</b>				
Boric acid	0	1	0	1
Cetrimonium	0	1	0	1
Dipivefrine	0	0	1	1
Timolol	0	0	2	2
<b>Others</b>				
Acamprosate	0	1	0	1
Disulfiram	0	2	0	2
MDMA <sup>2</sup>	0	1	0	1
Polystyrene sulfonate	1	0	0	1

	Pattern of liver injury			
	Cholestatic	Hepatocellular	Mixed	Total
Metamphetamine	0	1	0	1
<b>Natural products</b>				
Ginseng	0	1	0	1
Honey, extract	1	0	0	1
Royal Jelly	0	1	1	2
<b>Medicinal herbs</b>				
Cassia angustifolia	1	1	0	2
Centaurea aspera	0	2	0	2
Coutarea latiflora	0	1	0	1
Cynodon dactylon	0	1	0	1
Equisetum arvense	0	1	0	1
Eucalyptus globulus	0	1	0	1
Glycyrrhiza glabra	0	1	0	1
Hibiscus sabdariffa	0	1	0	1
Marrubium vulgare	0	1	0	1
Matricaria chamomilla	0	1	0	1
Mentha piperita	1	1	1	2
Plantago ovata	0	1	1	2
Sambucus nigra	0	1	0	1
Spergularia rubra	0	1	0	1
Valeriana sp	0	1	0	1
Unknown medicinal herbs <sup>3</sup>	1	4	1	6



## **ANNEX V**

### **Articles**



Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic disease: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). J Hepatol. 2002 Nov;37(5):592-600.