

EFFECTES INDESTITJABLES DELS MEDICAMENTS SOBRE EL FETGE
DETECTATS DURANT 6 ANYS AMB EL SISTEMA DE NOTIFICACIÓ
VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS.
LA TARGETA GROGA.

Tesi presentada per Pilar Àvila Castells per a optar al títol
de doctora en Medicina.

Unitat de Farmacologia Clínica
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, novembre de 1990



5. DISCUSSION

5.1. EL SISTEMA DE NOTIFICACIÓ VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS EN L'ESTUDI DE LES RAH

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments, integrat dins el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, ha permès reunir una sèrie de 211 notificacions de RAH durant els sis primers anys de funcionament. Aquesta sèrie, degut a la seva magnitud i a la manca d'altres estudis d'aquest tipus i d'aquesta mida en el nostre país, aporta nous senyals sobre possibles RAH prèviament desconegudes (com per exemple, hepatitis citolítica per bendazac, hepatotoxicitat per alguns antihistamínics H₁, per triflusal o per amoxicil·lina més àcid clavulànic), permet caracteritzar alguns quadres clínico-patològics (com per exemple l'hepatotoxicitat per ketoconazol o per piroxicam) i comparar perfils de toxicitat entre diferents fàrmacs d'un mateix grup terapèutic o entre diferents preparats d'un mateix fàrmac (com per exemple l'hepatotoxicitat per les diferents sals i esters d'eritromicina). Alguns dels senyals generats han estat motiu de discussió a la Comissió Nacional de Farmacovigilància, organisme consultiu de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, com és el cas de la glafenina (fàrmac amb una pobra relació benefici/risc i amb alternatives millors); altres són, de moment, hipòtesis.

De totes maneres, tal com s'ha comentat a la Introducció, els sistemes de notificació voluntària de sospites de reaccions adverses a me

dicaments no estan exempts de limitacions.

5.1.1. La infranotificació

Bé que no és possible fer càlculs del risc relatiu d'hepatotoxicitat per a cada medicament ni establir-ne la seva incidència, és evident que totes les mesures encaminades a augmentar l'índex de sospita i disminuir la infranotificació permetran obtenir uns perfils més ajustats a la situació real. Amb aquesta finalitat els centres participants en el Programa duen a terme diferents activitats informatives i educatives entre els professionals sanitaris de cada regió, entre les quals destaca l'edició periòdica de butlletins informatius. Per exemple, la distribució a Catalunya l'any 1986 d'un Butlletí Groc que contenia una nota específica sobre l'hepatotoxicitat de l'estolat d'eritromicina (Anònim, 1986b) va motivar un augment del nombre de notificacions relacionades amb les diferents sals i esters d'eritromicina durant els anys 1987 i 1988, fet que ha permès poder-ne fer la comparació dels perfils de toxicitat. No va succeir el mateix amb el Butlletí Groc nº 8 (Anònim, 1986c) dedicat a l'hepatotoxicitat del ketoconazol. El nombre de notificacions rebudes a Catalunya a partir de la seva publicació l'any 1986 va anar minvant. Aquest fet es podria explicar pel reconeixement del propi laboratori fabricant -que envià una nota als metges prescriptors- de la seva hepatotoxicitat i per la

disminució de la notificació dels EI d'un fàrmac a mesura que passa el temps des de la seva comercialització.

L'imprès de notificació o targeta groga estimula a notificar sobretot les reaccions a fàrmacs introduïts recentment en el mercat, així com les greus, rares, o bé desconegudes. Un cop l'EI és conegut hi ha poca tendència a notificar-lo. Tanmateix, degut a la seva gravetat potencial es continuen notificant RAH conegudes (com per exemple per cotrimoxazol, carbamazepina o fenitoïna).

L'impacte dels butlletins en el nombre de notificacions rebudes pels diferents centres ha estat poc estudiat però en general es pot dir que els butlletins enviats periòdicament se segueixen d'un augment del nombre de notificacions (Capellà et al., 1988). Així mateix, cal esmentar que la taxa de notificació a Catalunya fins l'any 1986 era de 124 per milió d'habitants i any, xifra similar a la d'altres països amb més tradició en el camp de la farmacovigilància, com són Canadà, Noruega, Gran Bretanya i Austràlia. A més, a Catalunya el nombre de notificacions per milió de prescripcions ha passat de 7,3 l'any 1983 a 12,6 l'any 1986 (Capellà et al., 1988).

Hom podria pensar que el grup de les RAH, degut a les seves característiques especials, està menys afectat pel problema de la infranotificació que altres grups. I en part és així. Segons alguns autors (Walker i Lumley, 1986; Lumley et al., 1986) dos dels motius més de-

terminants de la infranotificació són el fet de considerar l'efecte indesitjable observat massa trivial com per a comunicar-lo i la manca de "feed-back" entre el notificador i el centre corresponent. Algunes de les característiques del sistema de notificació espontània al nostre medi minimitzen aquestes limitacions. A la targeta groga es ressalta la importància de notificar els efectes indesitjables greus i els hepàtics entren de ple en aquest grup. A més, la realització d'una revisió de la literatura mèdica ha permès detectar els casos publicats de RAH no notificats prèviament, els quals s'han inclòs a la base de dades. Finalment, les tasques informatives fetes bàsicament mitjançant el Butlletí Groc -que ha anat inclouent notes específiques sobre RAH (Anònim, 1986a; Anònim, 1986b; Anònim 1986c; Anònim, 1987c)- ha proporcionat informació de reforç en relació al tema de l'hepatotoxicitat.

Però la proporció de metges notificadors és encara baixa. Varia des d'un 1,5% a la Comunitat de Castella-Lleó a l'inici del Programa fins a un 11,5% a Cantàbria. Per tant es fa imprescindible estendre al màxim la xarxa de metges notificadors dins de cada Comunitat, així com incrementar el nombre de centres i països participants en el Programa.

D'altra banda, mentre a països com Estats Units, Alemanya i Itàlia la majoria de les notificacions procedeixen de la indústria farmacèutica (Inman et al., 1986), a Espanya tan sols en prové el 0,5% del total

de notificacions (Capellà et al., 1988) i en el camp de les RAH la seva contribució ha estat nul·la (vegeu la taula 19).

El tercer factor que afavoreix la infranotificació, segons els autors abans esmentats (Walker i Lumley, 1986; Lumley et al., 1986), és la incertesa per part del metge notificador de la relació de causalitat entre el fàrmac sospitós i l'esdeveniment advers detectat. En l'estudi de les RAH aquest és un punt clau (vegeu l'apartat 5.1.3).

5.1.2. La detecció de les RAH

El Sistema de Notificació Voluntària és molt útil per a establir una associació fàrmac-reacció quan la patologia descrita és rara i el fàrmac sospitós s'utilitza poc (Shapiro, 1984). Tanmateix, al nostre país alguns quadres hepàtics presenten en l'actualitat una incidència basal creixent, sobretot a expenses de l'hepatitis no-A no-B (Alter, 1989; Bruguera et al., 1982). No obstant, segons un estudi recent fet a un hospital de tercer nivell de Barcelona, la freqüència d'infecció per virus de l'hepatitis delta entre la població drogaadicta no sembla haver variat en els darrers 7 anys (Castro et al., 1990).

D'altra banda la disponibilitat de proves serològiques específiques per a descartar la majoria d'hepatitis víriques fa que els possibles

quadres d'hepatotoxicitat es redueixin a una patologia de baixa incidència (Beard et al., 1986; Zimmerman, 1978; Miller, 1976; Martinez Montiel et al., 1988; Sherlock, 1989).

Així i tot, cal tenir present que una proporció desconeguda de pacients amb hepatopaties pot no ingressar a l'hospital o presentar una síndrome tòxica inespecífica i seguir un curs subclínic.

Si l'única funció dels sistemes de notificació voluntària fos generar senyals de reaccions adverses desconegudes o noves, la recollida de poques notificacions però molt ben documentades, seria suficient. No obstant, tal com es posa de relleu en aquest treball, el Programa de Notificació Voluntària ha permès disposar d'una sèrie important de casos que dona una visió més realista de l'espectre d'hepatotoxicitat dels fàrmacs, del seu possible mecanisme i del quadre clínico-patològic que la que es podria obtenir a través de la publicació de casos individuals (d'altra banda subjecte a l'acceptació o rebuig per part dels editors de la revista). De fet, els sistemes de notificació voluntària permeten una anàlisi agrupada o conjunta de tots els casos rebuts i dels recollits a la literatura mèdica, on hi manca la contrastació epidemiològica degut a què no es disposa de numeradors ni de grup de control.

Aquests sistemes es perfilen com a un mètode de gran utilitat en la detecció precoç de les RAH, ja que degut a la seva baixa freqüència i

a que la majoria són reaccions d'idiosincràsia -i per tant impredecibles-, és molt difícil detectar-les en els estudis previs a la comercialització d'un fàrmac (fase III). La probabilitat de relacionar les RAH amb un medicament depèn fonamentalment de la freqüència de la reacció adversa, és a dir la malaltia produïda pel fàrmac, de la freqüència basal de la patologia que la reacció simula (per exemple hepatitis vírica) i de la població exposada al fàrmac.

La notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments és una eina imprescindible per a la detecció precoç de les RAH prèviament desconegudes, així com per a la descripció de casos i de sèries de casos (vegeu la taula 5), té un cost econòmic baix, el seu funcionament és senzill i no interfereix amb els hàbits de prescripció dels metges. Cobreix tota la població, tant la hospitalària com la extrahospitalària -incloent els subgrups d'especial risc- així com tots els fàrmacs en circulació. Però probablement això no és suficient, en part degut a les limitacions inherents al mètode (infranotificació, no permet establir el grau d'associació entre el fàrmac i la reacció, etc.) i en part degut a que en la majoria d'ocasions precisa complementar-se amb altres mètodes per tal de verificar i quantificar els senyals generats.

És difícil que les autoritats sanitàries i els metges prescriptors prenguin decisions respecte a la rellevància de la toxicitat hepàtica d'un fàrmac determinat sense un coneixement de l'exposició de la po-

blació a aquest fàrmac, dels seus beneficis i alternatives terapèutiques. Això posa de manifest d'una banda la necessitat de realitzar estudis d'utilització de medicaments per a conèixer la població exposada, i d'altra banda la necessitat de mètodes complementaris de farmacovigilància.

Els diferents tipus d'estudis de cohorts poden revelar una associació entre un fàrmac o un grup de fàrmacs utilitzats en la mateixa situació clínica i una o varies classes d'hepatopatia, mentre que els estudis de casos i controls poden incriminar també diversos fàrmacs. El nombre de pacients que s'hi hauria d'incloure és tan elevat que la seva utilitat queda molt restringida pel cost econòmic i per les dificultats logístiques que comporten. De fet, les dades que es van obtenir en un estudi de record-linkage sobre RAH realitzat durant 5 anys a Seattle (Estats Units) van demostrar importants limitacions: només es van enregistrar 12 casos d'alteracions hepàtiques que van motivar ingrés hospitalari entre 280.000 pacients. Els fàrmacs relacionats amb aquests quadres eren tots coneguts hepatotòxics. L'estudi, però, va aportar dades per a l'estimació dels riscos relacionats amb aquests fàrmacs (Beard et al., 1986).

Poder disposar d'un registre complet de pacients amb hepatopaties junt amb un registre de tots els fàrmacs administrats a aquests pacients (inclouent els de venda sense recepta i les plantes medicinals) podria ser un bon mètode de farmacovigilància, en teoria factible però en la pràctica excessivament car i difícil.

De moment, el sistema de Notificació Voluntària ha demostrat la seva utilitat en la detecció precoç i en l'anàlisi dels quadres de toxicitat hepàtica quan el mètode inclou una xarxa àmplia de metges notificadors i quan es pot fer un seguiment acurat i precoç dels casos notificats per tal de descartar les principals causes alternatives i obtenir un diagnòstic el més fiable possible.

5.1.3. El diagnòstic de les RAH

Tal i com s'ha esmentat a l'apartat 1.3.6, el diagnòstic de les hepatopaties induïdes per fàrmacs presenta algunes dificultats entre les quals destaquen:

- a) La inespecificitat de les manifestacions clíniques.
- b) La confusió a l'hora d'establir la relació de causalitat en pacients polimedicats.
- c) La presència de factors ambientals hepatotòxics.
- d) La possibilitat que la lesió hepàtica pugui ser produïda per la malaltia de base tractada, per exemple en pacients amb SIDA o amb malalties del col·lagen.

- e) L'absència de proves "in vitro" específiques per al seu diagnòstic etiològic.
- f) La inespecificitat de les lesions histopatològiques obtingudes amb la biòpsia hepàtica. De tota manera, cal dir que en les lesions hepatocel·lulars produïdes per molts fàrmacs, en la biòpsia es troba una necrosi centzonal, fet que no es produeix en les hepatitis víriques. Així mateix, la presència de granulomes i d'infiltrat eosinòfil és suggestiva de toxicitat per fàrmacs (Zimmerman, 1978a).
- g) El risc que representa la reexposició i el fet de no poder excloure el fàrmac en casos on la reexposició sigui negativa.

Aquesta situació posa de manifest la necessitat d'utilitzar un algorisme per a poder establir la relació de causalitat i facilitar el diagnòstic diferencial de les hepatopaties per medicaments. Per tant, la recollida del màxim d'informació possible i el seguiment precoç dels pacients en els quals es sospita l'aparició d'un quadre d'hepatotoxicitat és molt important. Amb aquest motiu, a partir de l'any 1987 es va aplicar un protocol de seguiment de les RAH que incloïa dades generals, la seqüència dels fets, la medicació concomitant, dades de la RAH, dades bioquímiques, proves diagnòstiques realitzades i una llista de causes d'hepatopaties a excloure, entre altres (vegeu l'Annex 2). A partir d'aquest any el seguiment dels pacients va aug-

mentar fins a un 75% dels casos.

Així doncs, per tal de millorar la qualitat de les notificacions és aconsellable l'ús d'un protocol de recollida de dades que inclogui els apartats esmentats, així com el contacte amb el metge notificador.

Si bé l'aplicació d'un algoritme ajuda a establir la relació de causalitat i per tant el diagnòstic d'hepatotoxicitat, el pas previ a aquest és la seva sospita. Molts autors opinen que s'ha de considerar la possibilitat de iatrogènia en tot pacient de més de 50 anys, especialment del sexe femení, que presenti icterícia o alguna alteració de la funció hepàtica, hepatitis aguda o crònica, i en particular, en aquells pacients en els quals s'hagin exclòs altres causes, sobretot infeccions pel virus de l'hepatitis, transfusions, ingesta enòlica elevada o bé antecedents epidemiològics (Sherlock, 1986; Sherlock 1988; Zimmerman, 1978b; Kaplowitz et al., 1986; Ciria et al., 1987).

La utilització d'algoritmes presenta una sèrie de limitacions. En primer lloc de reproductibilitat: diferents observadors, utilitzant el mateix algoritme, han d'obtenir una conclusió semblant. En segon lloc de validesa: han de poder reconèixer una associació quan aquesta existeix i negar-la en el cas contrari. En tercer lloc, constitueixen un mètode que sintetitza necessàriament la informació.

Les limitacions generals dels algoritmes s'han exposat a l'apartat 1.2.6.

Pe'l que fa a la seva aplicació a l'estudi de les RAH, alguns paràmetres adquireixen unes característiques especials:

- a) La forma de presentació de les RAH sovint és molt similar a la d'una hepatitis vírica i en poques ocasions el quadre clínico-patològic i/o el curs de les lesions hepàtiques és específic -com a excepcions es poden citar els dipòsits de pigment per Thorotrast® o la fosfolipidosi per amiodarona- o bé es poden determinar nivells tòxics d'hepatotoxines (com per exemple per al paracetamol). L'aparició d'erupció cutània, eosinofília (en dues determinacions successives i havent exclòs les helmintiasis) i febre alta (>39°C) que acompanyin la lesió hepàtica -no prèvia a aquesta- suggereix iatrogènia. El mateix succeeix amb la presència, per exemple, d'algunes discràsies hemàtiques (anèmia hemolítica i metildopa, agranulocitosi i clorpromazina), o d'alteracions cutànies (síndrome de Lyell o Stevens-Johnson i fenobarbital, etc.). Per tant, l'existència d'aquests esdeveniments associats al quadre de lesió hepàtica reforçarà la relació de causalitat.

- b) Pe'l que fa a la seqüència cronològica, cal tenir en compte que el període de latència està en funció de la patogènesi de la reacció. Així, un quadre de toxicitat aguda en general es presenta entre

els tres primers dies de la ingesta del fàrmac, una reacció immunoal·lèrgica pot tardar entre 1 i 6 setmanes, les d'idiosincràsia metabòlica entre una i més de 6 setmanes i les de toxicitat crònica apareixen al cap de més de sis setmanes de tractament (Stricker i Spoelstra, 1985). Per tant, cal assenyalar que un període de latència llarg no significa que la relació de causalitat sigui improbable. Tanmateix, si aquest és massa curt (per exemple menys d'un mes des de l'inici del tractament) i la RAH que es presenta és de tipus vascular o tumoral, cal pensar en altres causes no farmacològiques. D'altra banda, s'han descrit casos en els quals la RAH s'ha posat de manifest un cop el fàrmac ja s'havia deixat d'administrar (Lake-Bakaar et al., 1987). Això pot ser degut a que la RAH ja existia de manera subclínica i es va detectar en el curs d'una exploració del pacient. Aquest és el cas d'algunes notifiacions incloses en el present treball.

La recuperació ràpida un cop es retira el fàrmac sospitós va a favor que aquest sigui el causant de la RAH. Però això en el cas de les RAH no sempre és cert, ja que la recuperació depèn de la capacitat de regeneració del fetge, del tipus de lesió que s'ha produït i de la seva reversibilitat, de la farmacocinètica del medicament administrat, entre altres factors.

Així per exemple, algunes hepatitis cròniques poden presentar una remissió espontània. Per tant, aparentment es produirà una millo-

ria després de la retirada del fàrmac sospitós, malgrat que la lesió en realitat tingui un caràcter crònic. A més, la no normalització de la RAH amb la retirada del tractament no significa que no hi hagi una relació de causalitat, ja que el procés pot tenir característiques irreversibles. Tot això ha fet difícil establir la frontera entre les hepatitis agudes i les cròniques i la classificació utilitzada ha estat forçosament flexible. S'han considerat hepatitis cròniques totes aquelles que presentaven signes clínics i biològics durant mes de sis mesos i que van ser diagnosticades com a tals pel metge notificador o bé aquelles en les quals la histologia mostrava signes de cronificació al cap d'aquest temps.

- c) La recurrència de la lesió hepàtica amb la readministració del fàrmac implicat és el paràmetre que situa la relació de causalitat d'una reacció adversa en la categoria de "definida". En l'estudi de les RAH cal que es produeixi una recuperació fins a la normalitat de les alteracions dels enzims hepàtics entre la primera exposició i la segona. Això és necessari per a diferenciar un quadre d'hepatotoxicitat d'una hepatitis no-A no-B fluctuant.

En aquest estudi poques notificacions han estat qualificades com a "definides" (9%), ja que la reexposició és sovint desaconsellable i perillosa (sobretot quan es tracta de quadres citolítics) (Sherlock, 1986; Zimmerman, 1978a; Wood i Powell, 1983).

D'altra banda es poden produir falsos negatius, és a dir, reexposicions negatives que poden ser degudes a una "desensibilització" en el cas de les RAH immunoal·lèrgiques, a l'ús de dosis baixes en les reaccions tòxiques, o a una exposició massa curta al fàrmac en les reaccions d'idiosincràsia metabòlica. En l'estudi no hi ha hagut cap cas amb aquestes característiques.

- d) No sempre es poden descartar altres causes alternatives, d'un banda perquè alguns quadres hepàtics tenen una causa multifactorial o fins i tot desconeguda (com és el cas de la malaltia veno-oclusiva) o bé perquè la informació obtinguda a través de la notificació és insuficient. De nou es posa de manifest la importància del seguiment dels pacients i la necessitat de disposar d'una documentació adequada dels casos. Aquesta pot facilitar-se amb l'ús d'un protocol.

- e) Una altra limitació de l'ús d'algoritmes es troba en el fet que a cada notificació li correspon un sol algoritme, independentment del nombre de fàrmacs que puguin estar relacionats amb la producció de la reacció adversa. Per tant, en cas que es sospiti la participació de més d'un fàrmac i l'efecte indesitjable sigui ben conegut per a un d'ells, la relació de causalitat es qualificarà com a "probable" o "possible" però mai com a "condicional". Així, la proporció de RAH condicionals, un 6% de les incloses en aquest estudi, queda infravalorada.

Aquest fet, però, no ha afectat la generació de senyals, en el present estudi ja que s'han analitzat els casos de manera individualitzada i valorant la medicació presa de manera concomitant. Així per exemple, s'han detectat dos quadres de citòlisi i un de colestasi per triflusal on en dues ocasions aquest fàrmac estava associat a altres medicaments (en una a hidroclorotiazida, dipyridamol i prazosina, i en l'altra al bendazac, fàrmac que així mateix ha generat un possible senyal). En l'altra notificació el triflusal es trobava com a únic fàrmac, el quadre va cursar amb eosinofília i la serologia vírica practicada va ser negativa.

5.2. CARACTERÍSTIQUES DE LES RAH

La majoria de treballs sobre hepatotoxicitat consisteixen en l'exposició de casos aïllats, publicats normalment per metges especialistes, sèries de casos relacionades amb un fàrmac concret o bé consideracions de caràcter general (revisions, estudi dels mecanismes, etc.). Són molt pocs els treballs existents que estudiïn aquesta qüestió d'una manera més àmplia, que inclogui els diferents quadres clínicopatològics, els possibles mecanismes i tots els fàrmacs. Per tant, és difícil comparar els resultats obtinguts en el present treball amb els d'altres estudis amb característiques semblants.

5.2.1. Freqüència

Les alteracions hepàtiques produïdes per fàrmacs son rares. La importància del seu estudi deriva de la seva gravetat potencial i de la seva letalitat en comparació amb altres tipus d'efectes indesitjables, així com pel fet d'induir sovint confusió diagnòstica i ser motiu d'un elevat nombre de consultes terapèutiques a alguns Centres d'Informació de Medicaments (Hamel et al., 1985; Rodríguez Moreno et al., 1990). Per tant, el seu coneixement i estudi és el pas essencial per a una correcta orientació diagnòstica.

Un 2,4% de les notificacions rebudes durant sis anys al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) correspon a alteracions hepàtiques. Aquesta xifra és similar a l'obtinguda en altres centres participants en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS com per exemple el Regne Unit on és d'aproximadament un 3% (Committee on Safety of Medicines, 1985; Bem et al, 1988; Committee on Safety of Medicines, 1988). Al centre belga un 4,2% de les notificacions recollides durant 4 anys i mig van ser reaccions adverses hepàtiques (Anònim, 1988b). Dossing i Andreasen obtenen una proporció més elevada (6%) a Dinamarca (Dossing i Andreasen, 1982), que podria ser deguda a l'elevat nombre de notificacions de RAH per halotà de què disposen, ja que els metges d'aquell país estaven especialment sensibilitzats per aquest tema en el temps en què es realitzà l'estudi (de 1968 a 1978).

Respecte a tot el banc de dades del SEFV, aquest tipus de RAH ocupa el novè lloc, després de les reaccions cutànies, digestives i les que afecten el sistema nerviós central, perifèric i autònom, entre altres. Al Regne Unit, l'any 1987 se situaven al sisè lloc, seguint també per ordre de freqüència les reaccions cutànies, del sistema nerviós central i perifèric, i digestives (Committee on Safety of Medicines, 1988; Bem et al., 1988). Aquests perfils coincideixen amb els descrits en altres treballs (Faich et al., 1988; Faich et al., 1987).

El nombre total de notificacions de RAH ha anat augmentant al llarg dels anys degut a la incorporació de les notificacions dels nous centres. Però també s'observa un augment en el nombre d'aquest tipus de reaccions per a cada centre. Aquest increment es podria deure d'una banda a les conseqüències de les tasques informatives i de divulgació de la problemàtica de les reaccions adverses endegades pels centres i de l'altra a la consolidació de programes específics de farmacovigilància duts a terme a diferents hospitals i en general, a l'interès creixent per aquest camp entre els notificadors.

5.2.2. Descripció de la població

En el present estudi es posa de manifest un augment de les RAH notifi

caades en relació amb l'edat (vegeu la taula 22), fet que coincideix amb altres sèries publicades de reaccions adverses en general (McQueen, 1987; Davies, 1985; Hurwitz, 1969; Caranasos et al., 1974; Capellà et al., 1988; Faich et al., 1988) i també de reaccions hepàtiques en particular (Dossing i Andreassen, 1982; Committee on Safety of Medicines, 1985a; Lozano Gutiérrez et al., 1984; Beard et al., 1986).

L'augment del risc de patir reaccions adverses en els pacients d'edat avançada s'ha relacionat sobretot amb alteracions farmacocinètiques (principalment de l'excreció renal) (Anònim, 1988c). De fet, l'existència d'alteracions en els mecanismes de destoxificació, així com la síntesi exagerada de metabòlits actius en quantitats que excedeixen la capacitat normal de destoxificació del fetge, són factors que contribueixen clarament a l'aparició d'hepatitis per medicaments (Zimmerman, 1978a).

Tanmateix si es té en compte que els vells acostumen a prendre un nombre més elevat de medicaments -que d'altra banda sovint tenen un marge terapèutic estret- i per tant, el risc que presenten és superior, no està clar que aquest grup de població sigui especialment susceptible (Castleden i Pickles, 1988), excepte per a algunes reaccions com per exemple l'hepatotoxicitat per benoxaprofè (Committee on Safety of Medicines, 1982; Goudie et al., 1982; Taggart i Alderdice, 1982; Inman i Rawson, 1984), per halotà (Neuberger i Williams, 1984; Oikkonen i Rosenberg, 1984; Neuberger, 1990) o bé per cotrimoxazol

(Anònim, 1990a), entre altres. Altres autors opïnen que a més a més els metges tenen més tendència a notificar els efectes indesitjables que es presenten en aquesta població (Committee on Safety of Medicines, 1985b).

Al nostre país els pensionistes, que constitueixen al voltant d'un 18% de la població assistida, consumeixen un 64% de la despesa de medicaments i un 50% de les receptes prescrites a càrrec de la Seguretat Social (Servicio de Prestaciones Farmacéuticas, 1985). D'alguna manera això es reflecteix en el present estudi, on aproximadament un 43% dels pacients de més de 66 anys prenia un mínim de tres fàrmacs, mentre que aquesta proporció és del 28,6% en l'estrat d'edat que comprèn entre un i 25 anys. Malgrat això, no hi ha diferències estadísticament significatives entre el nombre de fàrmacs presos i l'edat. Cal recordar, a més, que en la notificació sovint no hi consten tots els fàrmacs administrats, sinó només els que el metge notificador considera que podrien tenir alguna relació amb el quadre que descriu.

Pel que fa al sexe, no s'han observat diferències estadísticament significatives entre els homes i les dones per a cap estrat d'edat. L'edat mitjana dels dos grups és molt similar (48,1 i 50 anys respectivament).

Aquestes dades contrasten amb les descrites en altres publicacions, en les quals es suggereix que les dones presenten una incidència més

elevada de reaccions adverses que els homes (Davies, 1985; Hurwitz, 1969; Caranasos et al., 1974; Dossing i Andreassen, 1982; Lozano Gutiérrez et al., 1984). Aquest fet es podria deure a diferències hormonals en alguns casos, a la major tendència de les dones a acudir als consultoris mèdics i, per tant, a rebre més fàrmacs o bé a altres raons desconegudes (McQueen, 1987).

Tanmateix, en el present treball el nombre de fàrmacs presos per les dones no difereix significativament del que reben els homes.

Per a alguns grups de fàrmacs, com per exemple els analgèsics i anti-inflamatoris no esteroïdals, psicofàrmacs, hormones sexuals i fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular, predominen les notificacions de RAH del sexe femení, mentre que per als antihistamínics H₂ predomina el masculí. Probablement aquestes diferències són més degudes al patró d'ús que no a una susceptibilitat especial relacionada amb el sexe (Böttiger et al., 1979; Anònim, 1990b).

5.2.3. Gravetat de les RAH

L'estudi de les RAH és important per tal de conèixer-ne la seva freqüència i la seva gravetat potencial. De fet, com ja es comenta a l'apartat 4.1.2, més del 60% d'aquestes reaccions comporten

baixa laboral o escolar o bé motiven l'ingrés hospitalari. La proporció de RAH greus i mortals és també molt superior a la de la resta de notificacions del SEFV. Les diferències existents són estadísticament significatives ($p < 0,001$) (vegeu la taula 24).

Mentre que en la sèrie presentada les notificacions mortals representen el 6,6% de totes aquestes reaccions, en altres estudis aquesta proporció és més elevada. Així per exemple, al Regne Unit l'any 1986 va ser del 8% i l'any 1987 de l'11,4% (Committee on Safety of Medicines, 1988). La proporció de RAH mortals enregistrades pel Centre Nacional Danès de Reaccions Adverses a Medicaments en un estudi fet durant 10 anys va ser d'un 12% (Dossing i Andreasen, 1982).

Les RAH greus ocupen el quart lloc, seguint a les hematològiques, els efectes indesitjables sobre l'aparell respiratori i els efectes indesitjables sobre l'aparell cardíoc-vascular. Les mortals també són les quartes, després de les hematològiques, les generals i les que afecten l'aparell cardíoc-vascular (vegeu la taula 23). En altres sèries aquests perfils són diferents, degut fonamentalment a què els centres de farmacovigilància reben un nombre més elevat de notificacions d'efectes indesitjables cutanis i digestius greus. De tota manera, les RAH ocupen el sisè lloc (Committee on Safety of Medicines, 1988).

S'han estudiat els principals factors relacionats amb la gravetat dels episodis d'hepatotoxicitat com són el sexe, l'edat, el pes, el

nombre de fàrmacs presos, el patró de la reacció i la continuïtat del tractament, entre altres. Tan sols s'han trobat diferències estadísticament significatives en la gravetat de les hepatitis colestàsiques respecte a les citolítiques, on s'ha vist que les primeres són més lleus ($p < 0,05$) (vegeu l'apartat 5.3). Tanmateix s'han observat algunes tendències que cal comentar.

Per el que fa al sexe, la proporció de RAH greus entre les dones és gairebé del doble que entre els homes (vegeu la taula 28). Els fàrmacs que estaven prenent aquestes dones pertanyen a grups molt heterogenis i per tant no es pot afirmar que les diferències que es troben siguin degudes a un consum més prevalent d'aquests fàrmacs per part de la població femenina. Tan sols dues notificacions estan relacionades amb la ingesta de preparats hormonals (contrceptius orals i oximetolona) i una amb el d'antipsicòtics (iproniazida). La resta inclou diferents antibiòtics i tuberculostàtics, antiinflamatoris no esteroïdals i analgèsics, anestèsics i anticonvulsivants. Ni l'edat d'aquest grup de pacients ni el tipus de lesió hepàtica que van presentar sembla ser la raó d'aquesta gravetat més gran. De tota manera, la interpretació d'aquesta troballa és molt difícil, degut a les limitacions inherents al sistema de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments: pot manca informació sobre els hàbits tòxics i altres factors relacionats amb hepatopaties, sobre antecedents patològics importants, etc.

Pel que fa a l'edat, s'observa una tendència (no estadísticament significativa) a anar augmentant la gravetat de les RAH amb l'edat (vegeu les taules 29 i 30) però cal tenir en compte que el nombre de notificacions rebudes en l'estrat d'un a 25 anys és baix. Aquesta tendència coincideix amb el que està descrit a altres publicacions, on es suggereix que tant l'hepatotoxicitat com altres reaccions adverses, quan apareixen en els vells, presenten una gravetat i una mortalitat més elevada (Faich et al., 1988; Baillie et al., 1989; Woodhouse et al., 1986; Castleden i Pickless, 1988; Committee on Safety of Medicines, 1985b). En les reaccions de tipus A o dependents de la dosi aquest fet s'explicaria pels canvis en l'excreció renal dels fàrmacs, degut al procés de l'envelliment, que donarien lloc a una acumulació i a una major toxicitat (per exemple aquest seria el cas del paracetamol i d'altres fàrmacs que produïssin hepatotoxicitat a través de metabòlits actius). Pel que fa a les reaccions hepàtiques de tipus B -més freqüents- la informació de què es disposa és escassa, si bé alguns fàrmacs com el cotrimoxazol o el captopril produïrien RAH més greus en els vells per un mecanisme desconegut (Baillie et al., 1989).

La informació obtinguda sobre la gravetat en funció del pes dels pacients i del nombre de fàrmacs presos és poc valorable i la seva anàlisi no suggereix una relació directa.

Quan s'analitza la continuïtat del tractament un cop ha aparegut la

RAH o bé els antecedents d'exposicions prèvies al fàrmac sospitós (en el cas de l'halotà), en les reaccions més greus i mortals s'observa que aproximadament en un 40% de les notificacions es troben aquestes característiques. És prou sabut que la gravetat dels episodis d'hepatotoxicitat augmenta si no es retira el fàrmac tòxic un cop s'han detectat els primers símptomes o les alteracions enzimàtiques (Sherlock, 1988); per tant cal pensar-hi sempre i incloure la possibilitat de iatrogènia en el diagnòstic diferencial dels quadres d'alteracions hepàtiques per tal d'evitar riscos innecessaris sobreafegits.

5.2.4. Grups farmacològics implicats

Els grups farmacològics que aporten un nombre més elevat de notificacions de RAH són els antiinfecciosos, vacunes i antiparasitaris (grups J i P), seguits dels analgèsics, antiinflamatoris i antireumàtics (grups M i N02). El tercer lloc l'ocupa el grup dels psicofàrmacs (grups N05, N06 i N07) seguit dels fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular. Aquests quatre grups aporten més del 65% de les notificacions de RAH.

Si aquesta distribució es compara amb la que s'obté de l'estudi de tota la base de dades del SEFV, es pot veure que és força similar, bé que els fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori i l'aparell diges-

tiu presenten una proporció de notificacions més elevada que la dels psicofàrmacs. De fet, la majoria dels components d'aquest darrer grup són potencialment hepatotòxics i en el seu perfil de reaccions adverses les hepàtiques representen una proporció important (5%) si es compara amb altres grups com per exemple els antigripals, antitussígens i antiasmàtics.

Dins del grup d'antiinfecciosos, els tuberculostàtics són els que aporten un nombre més elevat de notificacions, seguits de les diferents sals i esters d'eritromicina i del ketoconazol. Això podria ser degut per una banda al patró de consum d'aquests fàrmacs, junt amb la seva capacitat de produir toxicitat hepàtica, i per l'altra a la polèmica existent a les publicacions mèdiques sobre l'eritromicina -que motivà la publicació d'un butlletí sobre aquest tema (Anònim, 1986)- i al seguiment especial que es fa dels fàrmacs durant els seus primers anys de comercialització en el cas del ketoconazol.

Pel que fa als analgèsics i antiinflamatoris el nombre més elevat de notificacions rebudes correspon al paracetamol, al diclofenac i a l'al·lopurinol. De fet, els dos primers, a part de la seva reconeguda hepatotoxicitat, estan situats entre els deu fàrmacs més venuts a Espanya (Servicio de Prestaciones Farmacéuticas, 1987; Anònim, 1989b) i s'ha dit que la distribució de les notificacions de reaccions adverses es podria correlacionar amb el grau d'ús o de consum dels fàrmacs que s'hi han implicat (Faich, 1986). Tanmateix, apart del consum hi

ha altres factors que intervenen en l'aparició de les RAH.

Pel que fa als psicofàrmacs, el nombre més elevat de notificacions -d'altra banda de caràcter greu- correspon a la iproniazida, fàrmac de reconegut potencial hepatotòxic i del qual existeixen alternatives millors en l'actualitat.

El mateix es podria dir per a la metildopa, fàrmac que aporta el nombre més elevat de notificacions de RAH d'entre els actius sobre l'aparell cardíoc-vascular.

A altres sèries de notificacions de RAH -com les del Regne Unit, França i Bèlgica- la distribució dels grups farmacològics implicats és similar a l'obtinguda en aquest treball (Zerbib et al., 1987; Committee on Safety of Medicines, 1985a; Anònim, 1988b; Lozano Gutiérrez et al., 1984), mentre que a la sèrie de 572 notificacions estudiada pels danesos Dossing i Andreasen, aquestes es reparteixen de manera força diferent. Així, les notificacions rebudes impliquen en primer lloc l'halotà, després els psicofàrmacs (a expenses de la clorpromazina) i les hormones sexuals (amb un nombre elevat d'episodis relacionats amb els contraceptius orals) (Dossing i Andreasen, 1982). Cal dir que aquest estudi es va realitzar amb les notificacions recollides entre 1968 i 1978, quan encara no s'havien comercialitzat alguns fàrmacs hepatotòxics com el ketoconazol, entre altres. A més a més, el patró de consum de medicaments podia ser diferent de l'actual

i existia una sensibilització especial entre els metges danesos per la toxicitat hepàtica de l'halotà i les hormones sexuals, en especial els contraceptius orals.

Tanmateix, és probable que aquests grups de fàrmacs estiguin infranotificats en el present treball. De fet, la majoria de notificacions relacionades amb els contraceptius orals procedeixen de publicacions a revistes mèdiques i no s'haurien recollit sense la revisió periòdica d'aquestes, ja que no s'havien notificat a cap centre.

Pe'l que fa a la distribució dels diferents grups farmacològics implicats en les RAH segons l'edat i el sexe, el nombre baix de fàrmacs, així com l'absència de dades de consum fan difícil la seva interpretació.

Anàlogament al que van observar investigadors danesos (Dossing i Andreasen, 1982), els grups de fàrmacs que han produït episodis més greus han estat els anestèsics i les hormones sexuals, bé que en el present estudi el nombre de notificacions és baix. L'altre grup que s'ha implicat en RAH greus ha estat el d'antiepilèptics, fet motivat per la presència en alguns casos de reaccions cutànies o hematològiques greus associades.

5.3. PATRÓ CLÍNIC DE LES RAH

5.3.1. Lesions agudes

Aquestes representen el 73,1% de totes les alteracions hepàtiques recollides en l'estudi, fet que no és sorprenent, ja que la majoria dels episodis produïts per fàrmacs té tendència a recuperar-se un cop s'abandona la medicació causant.

La proporció dels diferents tipus de lesió hepàtica aguda que s'ha obtingut en les diferents sèries publicades està en funció de la classificació que s'ha utilitzat per a definir-los i dels fàrmacs implicats. Així, mentre que la icterícia és la RAH més notificada al Committee on Safety of Medicines del Regne Unit i la clorpromazina i l'halotà són els fàrmacs que han generat un nombre més elevat de sospites de RAH, (Committee on Safety of Medicines, 1985a), a Dinamarca es troben moltes més RAH de tipus citotòxic (sobretot a expenses de les RAH produïdes per l'halotà, l'oxifenisatina -fàrmac retirat del mercat en la majoria dels països- i, curiosament, la rifampicina) (Dossing i Andreasen, 1982).

En el present estudi, una tercera part dels quadres aguts han sigut hepatitis colestàsiques i els fàrmacs que han aportat un major nombre de notificacions són el cotrimoxazol, la combinació d'isoniazida amb

rifampicina, el ketoconazol i l'allopurinol. Les alteracions de tipus colestàsic són pròpies del cotrimoxazol, la rifampicina i l'allopurinol mentre que per a la isoniazida i el ketoconazol els quadres més descrits són de tipus hepatocel·lular (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a). El grup dels psicofàrmacs també aporta un nombre important de reaccions de tipus colestàsic, a expenses dels antidepressius tricíclics i similars, i de les fenotiazines. Per a tots ells està descrita aquesta lesió hepàtica.

Els fàrmacs més implicats en reaccions citotòxiques (que representen gairebé el 22% de lesions hepàtiques agudes) són els tuberculostàtics -sols o en combinació-, l'eritromicina i el bendazac.

Per a l'eritromicina el patró que s'ha descrit amb més freqüència és el colestàsic o bé quadres de tipus mixt (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman 1978a; Lewis i Zimmerman, 1989). L'hepatotoxicitat per al bendazac és una troballa d'aquest estudi i per tant, no hi ha referències bibliogràfiques prèvies.

Entre els fàrmacs relacionats amb la producció d'hepatitis mixtes destaquen els tuberculostàtics, l'eritromicina, la metildopa i la sulfasalazina. Per a tots ells aquest patró d'alteració hepàtica és conegut (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a).

Tanmateix cal recordar que els grups farmacològics que aporten un

nombre més elevat de notificacions de RAH són els antiinfecciosos i vacunes, analgèsics i AINE i els psicofàrmacs, per tant són també els grups amb un major nombre de notificacions de RAH colestàsiques, citolítiques o mixtes.

Els fàrmacs que poden produir augments lleus dels enzims hepàtics són molt nombrosos i en general, tots els que s'han relacionat amb quadres d'hepatotoxicitat poden presentar-ne (Lewis i Zimmerman, 1989). De fet, els grups de fàrmacs que s'han implicat en les alteracions dels enzims hepàtics en aquest treball són molt heterogenis: antibiòtics com l'eritromicina, el ketoconazol o la isoniazida; diürètics tiazídics; analgèsics i AINE com l'àcid acetilsalicílic i el paracetamol, antidepressius com la maprotilina i hipolipemiants, entre altres.

A la taula 70 es presenten les principals característiques cronològiques i de gravetat dels diferents tipus d'hepatitis agudes de l'estudi. Les proves estadístiques s'han aplicat a les hepatitis colestàsiques i citolítiques exclouent les mixtes, ja que aquestes comparteixen característiques clínico-patològiques d'ambdues.

Pel que fa al període d'inducció no hi ha diferències estadísticament significatives entre el de les colestàsiques ($\bar{x} \pm DE = 29,4 \pm 41,3$ dies) i el de les citolítiques ($\bar{x} \pm DE = 18,4 \pm 17,6$ dies). Les hepatitis mixtes tenen un període d'inducció similar ($\bar{x} \pm DE = 36,4 \pm 45,5$ dies). Al voltant del 75% de les hepatitis colestàsiques així

Taula 70.- Principals característiques de les hepatitis agudes.

	Hepatitis colestàsiques (n = 51)	Hepatitis citolítiques (n = 34)	Hepatitis mixtes (n = 35)
Període d'inducció			
$\bar{x} \pm DE$	29,4 \pm 41,3 d	18,4 \pm 17,6 d	36,4 \pm 45,5 d
	NS.		
Aparició de la RAH			
	n = 50	n = 29	n = 33
en la 1 ^a setm	36%	41,4%	25%
en la 2 ^a setm	14%	6,9%	22,2%
en la 3 ^a setm	8%	20,7%	2,8%
en la 4 ^a setm	16%	6,9%	13,9%
> 1 mes	26%	24,1%	36,1%
	NS.		
Manifestacions d'hipersensibilitat			
	20,3%	7,7%	19,5%
Període de recuperació			
$\bar{x} \pm DE$	32,7 \pm 28,8 d	27,2 \pm 22 d	28,7 \pm 35,5 d
	NS.		
Recuperació			
	n = 43	n = 21	n = 35
en la 1 ^a setm	23,3%	9,5%	15,4%
en la 2 ^a setm	16,3%	33,3%	38,5%
en la 3 ^a setm	-	9,5%	7,7%
en la 4 ^a setm	16,3%	9,5%	10,3%
> 1 mes	44,2%	38,1%	28,2%
	NS.		
Gravetat			
	n = 51	n = 34	n = 35
lleu	5,9%	8,8%	5,7%
moderada	84,3%	58,9%	74,3%
greu	9,8%	29,4%	8,6%
mortal	-	2,9%	11,4%
	p<0,05 ^a		

^a $\chi^2 = 7,549$; 2GL; p<0,05

NS. = no significatiu

com de les citolítiques apareixen durant el primer mes de tractament. Aquesta proporció és menor (64%) en les mixtes.

Tanmateix cal vigilar a l'hora d'interpretar aquests resultats. Mentre que alguns autors suggereixen que els quadres d'hepatitis colestàsica, citolítica i mixte en general apareixen entre els 5 i 90 dies de l'inici del tractament (Anònim, 1990d; Danan et al., 1987; Danan, 1988), cal tenir en compte els possibles fàrmacs implicats, el mecanisme de producció o patogènesi de la RAH i una sèrie de factors individuals del pacient que poden determinar a més l'aparició o no de la toxicitat hepàtica i el tipus de lesió (Stricker i Spoelstra, 1985). Per exemple, el període d'inducció de les RAH relacionades amb la carbamazepina, el cotrimoxazol o la sulfasalazina ha variat en l'estudi entre un i 37 dies. Aquests fàrmacs han produït quadres de tipus colestàsic o bé mixt probablement per un mecanisme d'hipersensibilitat. De fet, tots els pacients amb hepatopaties relacionades amb la sulfasalazina presentaven manifestacions d'hipersensibilitat. Els quadres de toxicitat directa també acostumen a aparèixer als pocs dies de l'inici del tractament, mentre que els que són deguts a un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica poden aparèixer al cap d'inclús un any o més de tractament (Zimmerman, 1978a; Tygstrup i Poulsen, 1987; Stricker i Spoelstra, 1985). En aquest estudi per exemple, el període d'inducció dels quadres de toxicitat hepàtica relacionats amb l'administració de ketoconazol o bé d'isoniazida -fàrmacs que produeixen RAH per un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica- ha variat des de pocs

dies fins a quatre i sis mesos independentment del patró que ha aparegut.

En un 20,3% dels quadres d'hepatitis colestàsica constaven signes d'hipersensibilitat (eosinofília amb febre, pruïja, erupció cutània, etc.), proporció força superior a la que s'ha trobat entre les hepatitis citolítiques (7,7%). De fet les manifestacions sistèmiques d'hipersensibilitat són molt característiques de quadres de colestasi hepatocanalicular (per exemple per clorpormazina) o bé d'altres hepatitis colestàsiques relacionades amb medicaments com per exemple la fenitoïna (Zimmerman i Lewis, 1987). Cal destacar però, que en dos pacients el fàrmac implicat va ser el ketoconazol, el qual s'ha relacionat amb la producció d'hepatotoxicitat per un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica (Lake-Bakaar et al., 1987).

En un 19,5% dels pacients que han presentat quadres mixtos hi havia signes d'hipersensibilitat i tots els fàrmacs sospitosos (sulfasalazina, eritromicina, fenitoïna, halotà i imipramina entre altres) poden produir RAH per un mecanisme d'idiosincràsia immunol·lèrgica (Stricker i Spoelstra, 1985).

Tampoc s'han trobat diferències estadísticament significatives entre el període de recuperació de les hepatitis colestàsiques ($\bar{x} \pm DE = 32,7 \pm 28,8$ dies) i les citolítiques ($\bar{x} \pm DE = 27,2 \pm 22$ dies). El de les de tipus mixt és també molt semblant als anteriors ($\bar{x} \pm DE = 28,7$

± 35,5 dies).

Un 56% dels pacients amb quadres colestàsics es van recuperar durant el primer mes després de retirar el fàrmac sospitós. Aquesta proporció és del 62% en els citolítics i d'un 72% en els mixtos.

En general la recuperació del pacient és ràpida un cop es retira el fàrmac causant de la RAH (Stricker i Spoelstra, 1985), però també aquí cal tenir present que aquesta recuperació depèn de la capacitat de regeneració hepàtica, de la reversibilitat de la lesió produïda, de les característiques farmacocinètiques del medicament (alguns fàrmacs poden romandre en l'organisme durant un temps prolongat) i de la capacitat del propi organisme de metabolitzar-lo i eliminar-lo.

Quan s'estudia la gravetat dels diferents tipus de lesions hepàtiques agudes es troba que les hepatitis colestàsiques són significativament més lleus ($p < 0,05$) que les citolítiques. De fet, un 32% d'aquestes darreres són greus o mortals mentre que en aquesta categoria de gravetat tan sols hi ha un 9,8% de les hepatitis colestàsiques (no n'hi ha cap mortal). Un 20% de les lesions mixtes són greus o mortals. Aquestes dades coincideixen amb les descrites per altres autors que afirmen que els quadres colestàsics presenten una mortalitat inferior a l'1% i tenen un millor pronòstic que les hepatitis citolítiques (Zimmerman, 1978b; Lewis i Zimmerman, 1987).

5.3.2. Hepatitis granulomatoses

Corresponen a quatre notificacions que representen tan sols un 1,9% de totes les RAH de l'estudi (vegeu la taula 36). Aquest tipus de RAH s'ha descrit a altres publicacions per als fàrmacs que s'hi han implicat (cotrimoxazol en dues ocasions; aprindina i Ameride®, i la metil-dopa) (Zimmerman, 1978a; Stricker i Spoelstra, 1985; Biour et al., 1986; Ludwig i Axelsen, 1983).

El mecanisme de producció és del tipus d'idiosincràsia immunoal·lèrgica bé que tan sols en un cas s'hi van descriure manifestacions d'hipersensibilitat (vasculitis leucocitoclàstica).

5.3.3. Lesions cròniques

Aquestes representen el 2,3% del total de RAH (vegeu la taula 36).

Les alteracions hepàtiques cròniques estan ben descrites per a alguns fàrmacs implicats en aquestes notificacions com per exemple la cianamida, l'àcid acetilsalicílic i el paracetamol (Stricker i Spoelstra, 1985) mentre que per a la fenitoïna tan sols hi ha algun cas anecdòtic publicat (Smythe i Umstead, 1989; Riera Velasco et al., 1986).

El mecanisme patogènic depèn del fàrmac i pot ser des de toxicitat directa -per exemple per a l'àcid acetilsalicílic-, idiosincràsia metabòlica o immunoal·lèrgica -per a la fenitoïna- bé que en molts casos és desconegut (Maddrey i Boitnott, 1977; Lewis i Zimmerman, 1989).

5.3.4. Lesions tumorals

Inclouen 9 notificacions que representen un 4,2% de les RAH recollides durant el període de l'estudi. Els fàrmacs implicats en la producció d'adenomes hepàtics benignes han estat hormones sexuals tots ells. Aquest tipus de lesió i les seves característiques estan ben descrites (Stricker i Spoelstra, 1985; Klatskin, 1977; Kerlin et al., 1983) i coincideixen amb les dels casos recollits.

Tres casos procedien de publicacions i els dos restants de notificació espontània.

A més, gràcies també a la revisió de la literatura s'han recollit dos casos d'angiosarcoma hepàtic i colangiocarcinoma pel contrast radiològic Thorotrast® (Bruguera et al., 1985; Gras Borrell et al., 1985). De fet aquests dos casos són els únics descrits o publicats a Espanya entre els anys 1983 i 1988. Amb anterioritat a aquesta data consta algun altre cas aïllat de carcinoma hepàtic (Espasa et al., 1981).

Les característiques d'aquests quadres són superponibles a altres casos descrits en pacients que van rebre el contrast radiològic Thoro-trast® (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a).

Dins d'aquest apartat cal esmentar l'aparició d'un hemangioma hepàtic possiblement relacionat amb la ingesta crònica d'Antomiopic® -preparat que conté retinol i tocoferol-. La dosi diària presa va ser de 75.000 UI durant quatre anys. S'han descrit casos d'hipervitaminosi A després de tractaments crònics amb dosis tan baixes de vitamina A com per exemple 10.000 UI al dia i també s'han descrit alteracions vasculars (dilatació sinusoidal i fibrosi de la vena central) (Stricker i Spoelstra, 1985). L'aparició d'hemangioma hepàtic però no és coneguda.

5.3.5. Lesions vasculars

Els fàrmacs que s'han relacionat amb aquests quadres han estat els contraceptius orals i el tipus de lesió està descrit en altres treballs (Stricker i Spoelstra, 1985). Les dues notificacions (0,9% del total de les RAH) provenen de publicacions i no s'havien notificat a cap dels centres integrats al SEFV.

5.4. HEPATOTOXICITAT PELS DIFERENTS GRUPS FARMACOLÒGICS

L'objectiu principal dels sistemes de notificació voluntària és la detecció precoç de sospites de reaccions adverses prèviament desconegudes. En aquest sentit l'apartat 5.4.2 inclou comentaris sobre les principals aportacions i troballes del present treball en el camp de l'hepatotoxicitat medicamentosa. L'apartat 5.4.1 compren els demés resultats obtinguts que coincideixen amb les dades ja descrites en altres estudis bé que contribueixen a ampliar aquestes sèries.

A la taula 71 es presenten algunes de les característiques dels pacients i de les RAH incloses en aquest estudi segons els principals grups farmacològics implicats.

5.4.1. Fàrmacs reconeguts hepatotòxics que no aporten cap novetat però amplien les sèries ja descrites

5.4.1.1. Antiinfecciosos i vacunes

Les característiques de les set RAH relacionades amb la ingesta de cotrimoxazol i de les vint-i-cinc RAH associades a l'ús de fàrmacs tuberculostàtics són molt similars a les descrites en altres treballs

Taula 71.- Característiques de les reaccions adverses hepàtiques recollides des de 1983 a 1988 segons els principals grups farmacològics implicats.

Grups farmacològics	n ^o notí- ficacions ^a	edat \bar{x} (interval)	sexe		patró d'hepatotoxicitat					gravetat	
			♀	♂	C	HC	M	AEH	Altres		greus mortal
Antiinfecciosos i vacunes	75	45,2 (6-86 a)	39	34 ^b	17	14	14	13	17	9	1
Analgèsics no narcòtics, AINE i antigotosos	37	52,8 (7-81 a)	22	15	12	9	3	6	7	6	1
Psicofàrmacs	27	50,4 (25-78 a)	18	9	9	4	2	6	6	1	1
Ap. cardíoc-vascular	20	65,7 (33-79 a)	14	6	2	1	7	6	4	1	-
Ap. digestiu	14	47,2 (30-70 a)	5	9	3	2	5	2	2	1	-
Antiepilèptics	12	40,2 (7-64 a)	5	7	3	1	3	1	4	4	-
Sang i òrg. hem.	12	65,8 (47-81 a)	6	6	4	2	-	5	1	-	-
Ap. respiratori	5	37-66 a	2	3	1	2	1	-	1	-	-

(continua)

Taula 71.- (Continuació)

Grups farmacològics	n ^o notificacions ^a	edat \bar{x} (interval)	sexe		patró d'hepatotoxicitat					gravetat		
			♀	♂	C	HC	M	AEH	Altres	graus	mortals	
Altres												
hormones sexuals	13	31,9 (13-69 a)	10/3		4	-	1	-	8	3	-	
vitamina A	4	40-87 a	1/3		1	-	2	-	1	2	-	
halotà	4	52-68 a	2/2		-	1	2	-	1	3	1	
cianamida	6	32-54 a	1/5		2	-	-	-	4	-	-	
Thorotrast®	2	60-73 a	1/1		-	-	-	-	2	-	2	

^a Una mateixa notificació pot incloure més d'un fàrmac sospítos de diferents grups terapèutics. S'han exclòs de la taula els fàrmacs que tan sols apareixen una vegada.

^b En les notificacions restants no constava el sexe.

C = colestasi; HC = hepatocel.lular; M = mixt; AEH = alteració dels enzims hepàtics.

(vegeu els apartats 1.3.5.2.3 i 1.3.5.2.4 respectivament).

L'hepatotoxicitat d'altres fàrmacs notificats d'aquest grup com la cloxacil·lina, la vancomicina, algunes cefalosporines i l'amodiaquina és coneguda bé que és rara (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a; Balant et al., 1985; Brannan et al., 1984; Eggleston i Belandres, 1985; Konikoff et al., 1986; Miller et al., 1983).

També hi ha referències bibliogràfiques sobre la possible toxicitat hepàtica associada a l'ús de zidovudina (Dubin i Braffman, 1989; Melamed et al., 1987; Lewis i Zimmerman, 1989).

5.4.1.2. Fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular, sang i òrgans hematopoètics

La toxicitat hepàtica per la metildopa, l'aprindina, l'amiodarona, el captopril, l'heparina i els hipolipemiants és ben coneguda (Babany et al., 1986; Elving et al., 1986; Monk i Todd, 1987; Rinder et al., 1986; Tordjman et al., 1985; Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a). Les seves característiques més rellevants són similars a les obtingudes en el present estudi.

Pel que fa als diürètics tiazídics, les RAH són molt rares però hi ha

alguna referència bibliogràfica tant per a la hidroclorotiazida com per a la clortalidona o l'amilorida. Els quadres descrits amb més freqüència són els de colestasi, així com alteracions lleus dels enzims hepàtics (Zimmerman i Lewis, 1987; Biour et al., 1987; Ludwig i Axelsen, 1983; Stricker i Spoelstra, 1985), patrons que coincideixen amb els observats en aquest estudi (vegeu la taula 46).

5.4.1.3. Fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu

L'hepatotoxicitat per cimetidina i ranitidina és força coneguda (Graham et al., 1985; Bredfeldt i Von Huene, 1984; Hegarty, 1985; Hiesse et al., 1985; Mariani i Minora, 1984; Porter et al., 1984; Souza Lima, 1984; Van Steenberg et al., 1985).

Quan es va comercialitzar la ranitidina es deia que un dels avantatges que presentava respecte la cimetidina era la seva menor toxicitat hepàtica. No obstant, sembla que el seu potencial hepatotòxic és almenys igual al de la cimetidina.

En el present estudi s'han recollit tres episodis de RAH associats a l'ús de cimetidina i quatre al de ranitidina, les característiques dels quals coincideixen amb les descrites en altres treballs.

Tanmateix, els sistemes de notificació voluntària no permeten obtenir informació sobre els seus riscos.

Les característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a la sulfasalazina i als hipoglucemians orals són similars a les obtingudes en altres estudis (Farr et al., 1985; Fich et al., 1984; Haines, 1986; Jennings et al., 1986; Ribe et al., 1986; Watkinson, 1986; Paice et al., 1985; Stricker i Spoelstra, 1985).

5.4.1.4. Fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor

Les principals característiques dels quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els analgèsics no narcòtics i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) s'han descrit a l'apartat 1.3.5.3. En general, coincideixen amb les dels episodis descrits en el present estudi excepte per al piroxicam i el bendazac que es descriuen més endavant.

L'allopurinol és un fàrmac antigotós per al qual també és conegut el seu potencial hepatotòxic (Vanderstiegel et al., 1986; Ludwig i Axelsen, 1983; Biour et al., 1987; Zimmerman, 1978a; Stricker i Spoelstra, 1985). Les dades existents en altres sèries no difereixen substancialment de les obtingudes en el nostre treball (vegeu la taula 56).

5.4.1.5. Psicofàrmacs

Les principals característiques dels episodis de toxicitat hepàtica relacionats amb els psicofàrmacs s'han comentat a l'apartat 1.3.5.4. Així, tant per a les fenotiazines, com per a l'haloperidol, per als inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO) i per als antidepressius tri-cíclics i similars els quadres recollits en les notificacions i les seves característiques són molt similars als que s'han descrit en altres publicacions.

Pel que fa a les benzodiazepines hi ha molt poques referències a la literatura sobre la seva possible hepatotoxicitat. En la nostra sèrie, tant sols en una notificació el pacient havia pres un sol fàrmac -el clorazepat dipotàssic-. En els demés casos es van recollir altres fàrmacs potencialment hepatotòxics administrats durant el mateix període de temps i per tant, la força de l'associació és molt feble.

5.4.1.6. Aparell gènito-urinari i hormons sexuals

L'hepatotoxicitat relacionada amb la ingesta de contraceptius orals és molt coneguda i varia des de quadres de colestasi a adenomes hepàtics o bé alteracions de tipus vascular entre altres (Cassi et al., 1985; Corson, 1986; Neshet et al., 1985; Neuberger et al., 1986;

Rollins, 1986; Serrano Martínez et al., 1986; Stricker i Spoelstra, 1985).

Les característiques dels episodis d'hepatotoxicitat recollits en l'estudi coincideixen amb les descrites en altres treballs.

L'aparició de quadres de tipus colestàsic amb l'administració de preparats androgènics està ben establerta i sembla ser secundària a l'estructura química de la molècula (presència d'un grup alquil en posició alfa en el carboni 17), que produeix una inhibició de l'excreció de la bilirubina (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a).

La toxicitat hepàtica està en relació amb la dosi i la durada del tractament bé que hi pot intervenir una certa susceptibilitat individual (Carbó et al., 1984).

D'entre les 7 notificacions rebudes d'alteracions hepàtiques relacionades amb fàrmacs derivats androgènics, destaquen dues notificacions d'hepatitis colestàsica en dos homes que prenién combinacions de diferents preparats i sals d'un mateix preparat (testosterona) per automedicació.

L'automedicació amb aquestes substàncies és perillosa, no tan sols per la possible aparició de quadres colestàsics (en general de bon pronòstic), sinó perquè també s'han descrit altres efectes indesit

jables més greus (pielosi hepàtica, adenoma i altres tumors) i alguns quadres irreversibles o crònics (Stricker i Spoelstra, 1985; Lowdell i Murray-Lyon, 1985; Nuzzo et al., 1985). Per tant la dispensació d'aquests medicaments hauria de ser sempre prèvia presentació d'una recepta.

5.4.1.7. Antiepilèptics

També són ben conegudes les reaccions d'hepatotoxicitat per a alguns fàrmacs antiepilèptics com la carbamazepina (Davion et al., 1984; Luke et al., 1986; Ponte, 1983; Stricker i Spoelstra, 1985; Swinburn et al., 1986), la fenitoïna (Aaron et al., 1985; Ramsay, 1986; Biour et al., 1987) o el fenobarbital (Kahn et al., 1984; Stricker i Spoelstra, 1985) i les seves característiques coincideixen amb les dels episodis recollits en aquest treball.

5.4.1.8. Anestèsics

Les característiques més rellevants dels quadres de toxicitat hepàtica relacionats amb l'ús d'anestèsics s'han descrit a l'apartat 1.3.5.1 i són molt similars a les observades en aquesta sèrie.

5.4.1.2. Altres fàrmacs

La toxicitat hepàtica està ben establerta per a altres fàrmacs presents en aquest estudi com per exemple la vitamina A (Camuto et al., 1987; Shalita et al., 1983; Van Voorst Vader et al., 1984; Ludwig i Axelsen, 1983; Biour et al., 1987; Zimmerman, 1978a; Stricker i Spoelstra, 1985), la cianamida (Borja Villegas, 1984; Bruguera et al., 1986; Caballeria Rovira et al., 1986; Stricker i Spoelstra, 1985), la ciclosporina (Palestine et al., 1984; Ptachcinski et al., 1985) i el Thorotrast® (Irie i Mori, 1984; Stricker i Spoelstra, 1985), entre altres.

5.4.2. Noves aportacions de l'estudi

La taula 72 mostra una sèrie d'associacions no descrites prèviament. Posteriorment al període de l'estudi i fins l'any 1990 s'han rebut dues noves notificacions d'hepatitis relacionades amb algun dels fàrmacs implicats en aquestes noves associacions, els quals s'han inclòs a la taula 72.

En una notificació els fàrmacs sospitosos eren la xipamida junt amb Augmentine® (combinació a dosis fixes d'amoxicil·lina i àcid clavulànic). En l'altra els fàrmacs van ser la hidroxizina i la gliben-

Taula 72.- Reaccions adverses hepàtiques no descrites prèviament.

Edat/ sexe	Fàrmacs	Data de comercia- lització ^a	Patró d'hepato- toxicitat	Altres fàrmacs	Exploracions complemen- tàries
30/F	Augmentine®	Gen 86	citòlisi	-	-
13/M	Augmentine®	Gen 86	citòlisi	Bisolvon Compositum®	-
77/F	Augmentine®	Gen 86	mixt	xipamida	-
29/M	amfoterici- na B	< 79	colestasi	-	ECO i serolo- gia negatives
-/F	vacuna de l'hepatitis B	Abr 88	hepatitis infecciosa VHB	-	serologia po- sitiva VHB
-/F	xipamida	Jul 82	hepatitis	-	serologia ne- gativa
59/F	xipamida	Jul 82	alt. ez. hep.	-	-
77/F	xipamida	Jul 82	mixt	Augmentine®	-
69/F	diltiazem	Jun 80	mixt	metildopa ^b nitroglicerina	-
71/M	diltiazem	Jun 80	alt. ez. hep.	dinitrat i mo- nonitrat d'iso- sorbida verapamil	ECO i se- rologia nega- tives -
75/M	mequitazina	< 79	colestasi	-	ECO normal. Biòpsia com- patible
47/M	dexclorfeni- ramina astemizol	< 79 Gen 86	citòlisi	prednisona	ECO i serolo- gia negati- ves. Biòpsia compatible
68/M	hidroxizina	< 79	mixt	glibenclamida ^b fitomenadiona	-

(continua)

Taula 72.- (Continuació).

Edat/ sexe	Fàrmacs	Data de comercia- lització ^a	Patró d'hepato- toxicitat	Altres fàrmacs	Exploracions complemen- tàries
62/M	teofil·lina	< 79	hepatitis	iodur potàssic	-
37/F	teofil·lina	< 79	mixt	salbutamol eritromicina ^b	ECO i serolo- gia negati- ves. Biòpsia compatible
66/M	teofil·lina	< 79	citòlisi	eritromicina ^b Ameride [®]	ECO normal
75/M	bendazac	Gen 84	citòlisi	-	-
67/F	bendazac	Gen 84	citòlisi	-	serologia negativa
76/M	bendazac triflusal	Gen 84 Gen 81	citòlisi	-	serologia negativa
73/M	triflusal	Gen 81	colestasi	hidroclorotiazida ^b dipiridamol prazosina	-
66/M	triflusal	Gen 81	citòlisi	-	serologia negativa
40/M	Antomiopic [®]	< 79	hemangioma	-	serologia negativa

^a Dates proporcionades pel Servei de Gestió del Banc de Dades de Medicaments del Ministeri de Sanitat i Consum.

^b Fàrmac també considerat sospitós.

Augmentine[®] = combinació a dosis fixes d'amoxicil·lina i àcid clavulànic.

Bisolvon Compositum[®] = combinació a dosis fixes de bromhexina, codeïna, noscapina, difenhidramina, efedrina i papaverina.

Ameride[®] = combinació a dosis fixes d'amilorida i hidroclorotiazida.

Antomiopic[®] = combinació a dosis fixes d'àcid acetilaspàrtic, citru-
lina, piridoxina, retinol, tocoferol i vaccinium myrtillus.

clamida.

A més, aquest apartat inclou la discussió d'algunes troballes d'aquest estudi referents a fàrmacs pels quals algunes de les característiques d'hepatotoxicitat són controvertides (per exemple, per a l'eritromicina i el piroxicam) o bé no coincideixen amb el què es descriu en altres estudis (per exemple, per al ketoconazol).

5.4.2.1. Antiinfecciosos i vacunes

5.4.2.1.1. Hepatotoxicitat relacionada amb les diferents sals i esters d'eritromicina

Malgrat que cap els anys setanta hi havia dades procedents de sistemes de notificació voluntària que semblaven indicar que l'estolat d'eritromicina era més hepatotòxic que les demés sals i esters (Anònim, 1986b; Committee on Safety of Medicines, 1973) estudis posteriors han obligat a reconsiderar aquesta informació (Inman i Rawson, 1983; Sullivan et al., 1980; Funck-Brentano et al., 1983; Anònim, 1987c; Avila et al., 1988) (vegeu l'apartat 1.3.5.2.1).

En el present treball es recullen 18 notificacions de possible hepa-

totoxicitat relacionada amb l'ús d'eritromicina. El nombre d'aquestes notificacions a Catalunya va augmentar a partir de l'any 1986 arrel de la publicació d'un Butlletí Groc referit a aquest tema (Anònim, 1986b).

En vuit notificacions la sal implicada va ser el propionat, en quatre l'etilsuccinat, en tres l'estearat, en dues l'estolat i en la darrera es desconeixia. Les seves característiques clínicopatològiques es detallen a la taula 38 i en general coincideixen amb el què està descrit en altres publicacions (Stricker i Spoelstra, 1985).

La distribució de les notificacions segons les diferents sals i esters podria suggerir un consum més elevat de propionat i més baix d'estolat. Tanmateix, l'expressió del nombre de reaccions notificades fins l'any 1987 per milió de dosis diàries definides (DDD) a Catalunya indicava que la incidència global de notificació, així com la d'hepatopaties, era superior amb el propionat (Anònim, 1987c). Aquesta tendència es manté quan s'hi afegeix l'any 1988. L'estimació del risc d'hepatotoxicitat per a l'estolat és de 0,71 casos/ 10^6 DDD, la de l'estearat és menor (0,27 casos/ 10^6 DDD), la de l'etilsuccinat és d'1,18 casos/ 10^6 i la del propionat és la més elevada, 3,35 casos/ 10^6 .

A la taula 39 es veu com el consum d'estolat a Catalunya ha anat minvant des del 1983 -probablement degut a la polèmica sobre la seva to-

xicitat hepàtica- mentre que el consum d'etilsuccinat creix progressivament i el del propionat es manté estable. És difícil interpretar la disminució en el consum d'estearat durant els anys 1987 i 1988.

Si bé el nombre de casos és molt baix, sembla que l'estolat no seria l'única sal hepatotòxica. S'ha dit que la toxicitat hepàtica de l'eritromicina està relacionada amb la presència de l'àcid propiònic en posició 2' de la molècula (Tolman et al., 1974), característica comú al propionat i a l'estolat i que no comparteixen les altres sals.

Així és d'esperar que el propionat d'eritromicina també sigui hepatotòxic (Farré, 1988). Tanmateix, la publicació i la notificació de casos en els quals s'hi impliquen altres sals, a més de l'aparició de reaccions encreuades entre elles (Keeffe et al., 1982; García Buey et al., 1989) fa pensar que aquest efecte indesitjable podria ser degut a l'eritromicina base per ella mateixa.

La qüestió sobre quina de les diferents sals o esters d'eritromicina és més hepatotòxica continua oberta i és una pregunta que hauria de contestar-se mitjançant un altre tipus de disseny epidemiològic.

5.4.2.1.2. Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de ketoconazol

El ketoconazol és un antifúngic d'ampli espectre que es va introduir a Espanya l'any 1982.

S'han rebut 14 notificacions de possibles RAH associades al ketoconazol que es descriuen amb detall a l'apartat 4.3.1.3.

Les alteracions hepàtiques relacionades amb aquest fàrmac es van detectar des d'un inici. Les seves característiques s'expliquen a l'apartat 1.3.5.2.2. No obstant algunes de les característiques dels 14 episodis notificats no corresponen exactament al que s'ha descrit a altres estudis.

Destaca que en aquesta sèrie tan sols 5 pacients són majors de 50 anys mentre que en altres treballs les RAH tenen tendència a aparèixer en edats superiors als 50 anys (Stricker et al., 1986), fet que pot ser degut al perfil de pacients tractats amb aquest fàrmac. També cal assenyalar la notificació de quatre casos d'hepatitis coleestàsica (28,6% de les notificacions rebudes), dues d'elles associades a signes d'hipersensibilitat. El tipus de lesió que apareix amb més freqüència en les sèries publicades és el citolític (Stricker i Spoelstra, 1985). En el present treball no s'ha recollit cap hepatitis citolítica, bé que en cinc notificacions no ha estat possible qualificar el quadre.

No sembla que hi pugui haver cap biaix de notificació d'un tipus de reacció adversa envers l'altre i per tant, es podria pensar que l'aparició de colestasi per ketoconazol no és infreqüent.

També crida l'atenció que en un 29% dels pacients d'aquest estudi la RAH va aparèixer durant la 1^a setmana de tractament, mentre que varis autors afirmen que l'aparició d'hepatotoxicitat és molt rara durant la primera setmana (Lake-Bakaar et al., 1987; Lewis et al., 1984).

D'altra banda, mentre que la majoria d'autors suggereixen que el mecanisme de producció d'aquests quadres seria del tipus d'idiosincràsia metabòlica (Lake-Bakaar et al., 1987; Stricker et al., 1986; Lewis et al., 1984), no es pot descartar la possibilitat que hi intervingui també un mecanisme immunoal·lèrgic. De fet, 2 dels pacients d'aquest estudi van presentar signes suggestius d'hipersensibilitat.

L'elevada incidència d'alteracions hepàtiques (asimptomàtiques i simptomàtiques) que produeix el ketoconazol fa que s'hagi de tenir en compte el risc d'hepatotoxicitat quan es prescriu aquest fàrmac, fer controls periòdics als pacients i, sobretot revisar-ne les indicacions.

En el present estudi la majoria de pacients va rebre el ketoconazol per a indicacions poc justificades (pitiriasi versicolor, pruija genital, profilaxi de candidiasi genital, dermatomicosis superficials)

per a les quals es disposa d'alternatives millors.

Es aconsellable limitar l'ús del ketoconazol a les micosis sistèmiques greus i a les micosis superficials que no responen a altres antifúngics (Anònim, 1986c).

5.4.2.1.3. Hepatotoxicitat relacionada amb altres antibiòtics i vacunes

S'han recollit tres notificacions d'hepatotoxicitat relacionada amb la ingesta d'Augmentine®, dues d'elles es van rebre durant el primer any de la seva comercialització, quan encara no es coneixia el perfil de toxicitat d'aquest preparat. En cap de les notificacions hi constaven exploracions complementàries que descartéssin altres etiologies. De fet, en l'actualitat han aparegut diverses publicacions referents a quadres de toxicitat hepàtica associats a la combinació d'amoxicil·lina amb àcid clavulànic (Verhamme et al., 1989; Rajender Reddy et al., 1989).

A més també s'han rebut dues notificacions de RAH no conegudes, una per amfotericina B -per la qual s'ha trobat una sola referència en un estudi (Miller, 1984)- i l'altra relacionada amb la vacuna de l'hepatitis B.

5.4.2.2. Fàrmacs actius sobre l'aparell cardío-vascular, sang i òrgans hematopoiètics

En aquest apartat s'inclouen tres notificacions relacionades amb la ingesta de xipamida. Aquest fàrmac és un derivat sulfamídic que difereix de les tiazides per la naturalesa del seu anell heterocíclic. No hi ha referències sobre la possible hepatotoxicitat d'aquest fàrmac i dues d'aquestes tres notificacions estaven poc documentades, per tant la relació de causalitat és de moment feble.

El diltiazem és un antagonista dels canals del calci pel qual hi ha alguna cita bibliogràfica referent a la seva toxicitat hepàtica, sobretot en forma d'alteracions enzimàtiques (Stricker i Spoelstra, 1985; Romano et al., 1987; Shallcross et al., 1987; Lahav i Arav, 1989). Tanmateix l'hepatotoxicitat per altres fàrmacs d'aquest grup, com per exemple la nifedipina o el verapamil, està ben establerta i es suggereix un mecanisme de tipus immunoal·lèrgic (Guarascio et al., 1984; Hare i Horowitz, 1986; Ochs et al., 1985).

De les dues notificacions rebudes relacionades amb el diltiazem, una es va qualificar com a "definida" ja que hi va haver una reexposició positiva. A l'altra, en canvi, hi constava l'administració simultània de metildopa -fàrmac hepatotòxic que també podria haver causat la RAH-.

5.4.2.3. Antihistamínic H₁

Degut a que alguns antihistamínic H₁ es prescriuen com a antiemètics (per exemple els derivats fenotiazínic com la prometazina) i que les náusees i els vòmits poden ser símptomes inicials d'una hepatitis vírica o d'altres hepatopaties, aquests fàrmacs podrien estar erròniament implicats en quadres de toxicitat hepàtica. Tanmateix, les referències bibliogràfiques existents són mínimes.

Si bé en aquest treball els casos recollits d'alteracions hepàtiques relacionades amb antihistamínic H₁ són només dos (un per mequitazina, l'altre per dexclorfeniramina i astemizol), cal tenir en compte d'una banda la no existència en aquestes notificacions d'altres fàrmacs potencialment hepatotòxics i la realització de les proves complementàries addients per a descartar altres etiologies. A més en els dos pacients es van realitzar biòpsies hepàtiques que suggerien una toxicitat per fàrmacs.

En un dels pacients el motiu de la prescripció del fàrmac va ser una pruíja. Aquest símptoma podria haver estat una manifestació inicial d'una colestasi no medicamentosa malgrat que l'ecografia abdominal realitzada va ser normal. En l'altre pacient la indicació va ser un edema angioneuròtic.

Posteriorment, l'any 1989, es va rebre una altra notificació d'hepa-

titis colestàsica associada a l'administració d'hidroxizina però el pacient també havia pres durant el mateix temps glibenclàmida -hipoglucemiant oral relacionat amb la producció de quadres colestàsics (Zimmerman, 1978a).

Tant la mequitazina com l'astemizol són fàrmacs relativament nous i per tant el perfil de les seves reaccions adverses és poc conegut. La possible hepatotoxicitat relacionada amb aquests preparats està de moment, per confirmar.

5.4.2.4. Teofil·lina

S'han rebut tres notificacions d'episodis hepàtics associats amb la ingesta de teofil·lina. En dues d'aquestes els pacients havien pres també eritromicina -fàrmac conegut hepatotòxic. En l'altra, l'única medicació concomitant va ser el iodur potàssic, pel qual no hi ha cap referència de possible hepatotoxicitat, però aquesta notificació estava poc documentada i no es va poder fer un seguiment del pacient.

Tan sols s'ha trobat una referència bibliogràfica sobre dos pacients que varen presentar hepatitis -amb reexposició positiva- relacionada amb la ingesta de teofil·lina (Piperno et al., 1988). No obstant, alguns autors afirmen que la teofil·lina no és hepatotòxica (Stricker i

Spoelstra, 1985). Es difícil pensar que aquest tipus d'efecte indesitjable hagi pogut passar desapercebut per a un fàrmac de tan àmplia experiència d'ús com és la teofil·lina. En tot cas, aquesta associació si realment existeix, seria molt excepcional.

5.4.2.5. Analgèsics no narcòtics i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

5.4.2.5.1. Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de piroxicam

El piroxicam s'ha considerat un dels AINE més segurs pel que fa a l'hepatotoxicitat (Biour et al., 1987; Stricker i Spoelstra, 1985; Prescott, 1986a). Malgrat que s'han descrit ocasionalment augmentos lleus i transitoris de les transaminases i de la fosfatasa alcalina (Sherlock, 1988; Stricker i Spoelstra, 1985), només hi ha comptades referències a la literatura de quadres d'hepatitis (Lee et al., 1986; Castot et al., 1988; Planas et al., 1990).

Les característiques de les quatre notificacions recollides es descriuen a l'apartat 4.3.5.2. L'any 1989 es va rebre una altra notificació d'hepatitis colestàsica associada a la ingesta de piroxicam.

Tant en els casos recollits amb la targeta groga com en els publicats destaca el predomini del sexe femení -que podria reflectir un consum d'AINE més elevat en aquest grup de població- i del patró de colestasi. D'altra banda el període de recuperació d'aquests quadres va ser llarg (de fins a 3 mesos) i un cas va ser mortal.

El període d'inducció variable i l'absència en la majoria dels pacients de signes i símptomes d'hipersensibilitat suggereixen un mecanisme de producció compatible amb idiosincràsia metabòlica o bé amb toxicitat directa. De fet, el piroxicam és un AINE amb un temps de vida mitjana prolongat (de 36 a 58 hores) i podria donar lloc a problemes de toxicitat per acumulació en malalts especialment susceptibles com per exemple en vells (Anònim, 1990c).

Així doncs, no sembla que es pugui mantenir la creença que el piroxicam sigui un AINE segur pel que fa a la toxicitat hepàtica i cal contemplar la possibilitat d'aparició d'aquest efecte indesitjable en malalts en què se'ls hi prescriu.

5.4.2.5.2. Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de glafenina

La glafenina és un analgèsic que es va introduir en terapèutica cap a finals dels anys seixanta. Actualment està comercialitzat a pocs paï-

sos: Holanda, França, Bèlgica, Itàlia, Argentina, Japò, Sudàfrica, Alemanya i Espanya.

La seva estructura química és un derivat de la 4-aminoquinoïna -s'ha relacionat amb la del cincofè, fàrmac uricosúric utilitzat com a analgèsic a principis de segle i que va ser retirat degut a la producció de quadres de necrosi hepàtica greu (Zimmerman, 1978a).

En l'actualitat es disposa de nombroses referències de quadres de toxicitat hepàtica relacionada amb l'ús d'aquest preparat en les quals destaca també la seva gravetat (Stricker et al., 1986; Boyer et al., 1984; Verhamme et al., 1984; López Navidad et al., 1988). Stricker i col.laboradors recullen una sèrie de 38 casos on dotze estan probablement associats a la ingesta de glafenina. D'aquests, cinc són mortals (42%) (Stricker et al., 1986).

El tipus de patró que es presenta amb més freqüència és l'hepatocel·lular i el mecanisme de producció podria ser immunoal·lèrgic.

Durant el període de l'estudi tan sols es va recollir una notificació d'hepatitis citolítica, amb alteració de la funció renal, en un pacient que rebia glafenina (Jordana et al., 1988) però posteriorment se'n van comunicar tres casos més, un d'ells mortal. Es tractava de dos homes i una dona d'edats compreses entre 61 i 82 anys. Dos d'ells rebien la glafenina per a un quadre de dolor articular mentre que

l'altra ho prenia per a unes parestèsies. Aquest pacient va presentar una necrosi hepàtica greu.

Arrel de les notifikacions del Sistema Espanyol de Farmacovigilància, el tema de la toxicitat hepàtica -així com de les reaccions al·lèrgiques- relacionada amb la glafenina s'ha plantejat en més d'una ocasió a la Comissió Nacional de Farmacovigilància. A principi de l'any 1990 es va decidir l'obligatorietat de receptar-la amb prescripció mèdica i es va modificar el prospecte, incloent-hi el risc d'hepatotoxicitat, a més d'altres canvis.

El seu consum és baix en comparació amb altres analgèsics com l'àcid acetilsalicílic, el paracetamol o l'ibuprofè. Segons informació de la base de dades ECOM, l'any 1985 va ser de 0,32 DDD/1000 hab/dia; l'any 1986 de 0,41; el 1987 de 0,47 i l'any 1988 es van consumir 0,49 DDD/1000 hab/dia.

El fet de no presentar cap avantatge sobre els altres analgèsics junt amb el seu potencial hepatotòxic fa que el seu ús no sigui aconsellable i la seva presència en el mercat farmacèutic innecessària.

5.4.2.5.3. Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de bendazac

El bendazac és un AINE que es va introduir a Espanya el gener de 1984 amb l'única indicació del tractament per via oral de les cataractes. Segons el laboratori fabricant sembla que té la propietat de "prevenir els canvis físico-químics que acompanyen la desnaturalització de les proteïnes del cristal·lí".

Aquest fàrmac està comercialitzat a pocs països (Itàlia, Argentina, Portugal, Corea del Sud i Espanya) i per tant les referències existents sobre els seus efectes indesitjables són escasses. De fet el laboratori cita únicament dispèpsia i diarrea en un 5-10% dels pacients tractats.

En aquest treball s'han recollit tres notificacions d'hepatitis citolítica associada a l'administració durant un temps prolongat (entre 1 i 6 mesos) de bendazac. La primera notificació es va rebre a principis de l'any 1986 però el pacient havia iniciat el tractament el mes de març de 1984, poc després de la seva comercialització.

El mecanisme de producció sembla ser d'idiosincràsia metabòlica.

Posteriorment es va rebre una comunicació de colúria relacionada amb aquest fàrmac però no va ser possible obtenir-ne més informació.

Dues de les notificacions rebudes provenien del mateix metge que les va enviar a publicar posteriorment (Ballesteros et al., 1987). Aquestes estaven molt ben documentades i s'havia exclòs la possibilitat d'una causa alternativa. A més no sembla que la patologia de base (les cataractes) pugui tenir cap relació amb l'aparició d'hepatotoxicitat i per tant, no constitueix un factor de confusió. El consum de bendazac des de l'any 1983 al 1987 va ser de 2,195 milions de DDD mentre que per exemple, el de diclofenac va ser de 47,643 milions de DDD.

L'eficàcia del bendazac en el tractament de les cataractes no està ben establerta. Els assaigs clínics realitzats són escassos, contenen un nombre insuficient de pacients, el seu seguiment és molt curt i presenten altres deficiències metodològiques. Això, junt amb el fet de la seva hepatotoxicitat potencial li confereixen una pobre relació benefici/risc.

5.4.2.5.4. Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de triflusal

El triflusal és un fàrmac relacionat estructuralment amb l'àcid acetilsalicílic (AAS) que incorpora tres àtoms de fluor a la seva molècula. Es va introduir en el mercat farmacèutic espanyol l'any 1981. És de síntesi nacional i no està comercialitzat a cap més país; per

tant, la documentació existent sobre els efectes indesitjables d'aquest fàrmac és molt escassa.

La seva principal indicació és la inhibició de l'agregabilitat plaquetària però l'eficàcia en aquesta indicació no ha estat demostrada. Malgrat aquesta indicació, el triflusal s'ha inclòs en aquest grup degut a la seva similitud estructural amb l'AAS.

L'hepatotoxicitat per al triflusal no ha estat descrita bé que hi ha un cas publicat d'hepatitis colestàsica per diflunisal -derivat difluorat de l'àcid acetilsalicílic (Warren, 1978)- i l'hepatotoxicitat pels salicilats és prou coneguda (Stricker i Spoelstra, 1985).

Tant sols en una de les tres notificacions rebudes el triflusal era l'únic fàrmac que prenia el pacient. El quadre que va presentar s'acompanyava d'eosinofília i la serologia practicada va ser negativa, fet que suggereix iatrogènia. No obstant, el mecanisme de producció de la toxicitat hepàtica per salicilats és dependent de la dosi. Els altres dos pacients rebien de manera simultània altres fàrmacs (hidrog clorotiazida i bendazac respectivament) que podrien haver estat els responsables de la toxicitat hepàtica. La primera notificació es va rebre a principis de l'any 1984 però el pacient havia estat prenent el triflusal des de l'any 1982, un any després de la seva comercialització.

De fet, aquesta associació és de moment una hipòtesi que si es confirmés faria replantejar la relació benefici/risc del triflusal.

6. CONCLUSIONS

1. Les reaccions adverses hepàtiques tenen una incidència baixa i en conseqüència, difícilment es detecten en les fases prèvies a la comercialització dels fàrmacs (fases I, II i III).
2. El sistema de notificació voluntària permet recollir les sospites de noves associacions i aporta dades sobre les característiques patològiques i clínico-patològiques dels quadres d'hepatotoxicitat.
3. L'àmplia sèrie de casos reunida proporciona una visió més representativa de les característiques de les reaccions adverses hepàtiques que la dels casos anecdòtics i pot servir de base per a l'inici d'estudis més específics.
4. D'acord amb els resultats obtinguts en altres estudis el nombre de notificacions de reaccions adverses hepàtiques augmenta amb l'edat. No s'han trobat diferències entre els sexes.
5. Els quadres aguts són més freqüents que els crònics i entre els primers predomina el patró de colestasi.
6. Les reaccions adverses hepàtiques són, per terme mitjà, més greus que la resta de les reaccions de la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància, bé que no ho són tant com les hematològiques, les cardíoc-vasculars, les generals i les respiratòries.

7. Els quadres citolítics són més greus que els colestàsics.
8. No s'han trobat diferències significatives en les característiques dels efectes indesitjables hepàtics pel que fa a l'edat i al sexe. S'observa una tendència de la gravetat a anar augmentant amb l'edat.
9. Els grups farmacològics que aporten un nombre més elevat de notificacions de reaccions adverses hepàtiques són els antiinfecciosos i les vacunes. Els fàrmacs d'aquest grup implicats amb més freqüència són els tuberculostàtics, el ketoconazol i l'eritromicina.
10. El segon grup és el d'analgèsics, antiinflamatoris i antireumàtics, essent els fàrmacs implicats amb més freqüència els salicilats, el diclofenac i l'al·lopurinol.
11. El tercer grup de fàrmacs relacionat amb reaccions adverses hepàtiques és el dels psicofàrmacs, essent els fàrmacs implicats amb més freqüència els antidepressius tricíclics i similars i la iproniazida.
12. Els fàrmacs que han produït els quadres de reaccions adverses hepàtiques notificades més greus són l'halotà, la iproniazida, les hormones sexuals i els antiepilèptics.

13. L'estolat d'eritromicina no és l'única sal hepatotòxica. S'han recollit casos de toxicitat hepàtica per les altres sals. Per tant, l'aparició d'aquest efecte indesitjable podria ser inherent a l'eritromicina base més que a l'existència d'un àcid propiònic en posició 2'.
14. El patró d'hepatotoxicitat atribuït al ketoconazol inclou també les hepatitis colestàsiques. Tan sols 5 dels 14 malalts afectats eren majors de 50 anys. Gairebé en una tercera part dels casos l'efecte indesitjable va aparèixer en la primera setmana de tractament.
15. El piroxicam no està desprovisat de risc pel que fa a l'hepatotoxicitat. El mecanisme de producció és compatible amb idiosincràsia metabòlica o toxicitat directa.
16. La nova associació detectada amb la glafenina i la combinació d'amoxicil·lina més àcid clavulànic s'ha reforçat amb l'aparició posterior d'altres casos i amb les sèries recollides per altres Centres Nacionals de Farmacovigilància.
17. La toxicitat hepàtica per bendazac, prèviament desconeguda, posa de manifest la pobra relació benefici/risc d'aquest fàrmac i qüestiona la seva utilitat en terapèutica.

18. La possible hepatotoxicitat de la xipamida podria explicar-se per la seva similitud estructural amb les sulfamides.
19. Falta més informació per a confirmar o rebutjar la sospita de toxicitat hepàtica per a fàrmacs com el triflusal o els antihistamínics H_1 .
20. En resum, aquesta sèrie ha aportat nous senyals sobre possibles reaccions adverses hepàtiques prèviament desconegudes, ha permès caracteritzar alguns quadres clínico-patològics i comparar perfils de toxicitat entre diferents preparats d'un mateix fàrmac.
21. Per a millorar el rendiment del sistema de notificació espontània cal que el metge inclogui la possibilitat de iatrogènia en la llista de diagnòstics diferencials d'hepatopaties, sobretot en els pacients de més de 50 anys que presentin un quadre d'hepatitis aguda o crònica, especialment quan s'hagin descartat altres etiologies.

7. BIBLIOGRAFIA

Aaron JS, Bank S, Ackert G. Diphenylhydantoin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 200-202.

Acero D, Masabeu A, Alabern C, Oterino A. Colestasis inducida por co-trimoxazol. Presentación de un nuevo paciente y revisión de la literatura. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1985; 68: 169-173.

Adler E, Benjamin SB, Zimmerman HJ. Cholestatic hepatic injury related to warfarin exposure. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1837-1839.

Adler M, Ros P, Cremer M, Quiriny M, Henry JP, Lecocq E. Lesions hépatiques induites par les médicaments. *Rev Med Brux* 1986; 7: 81-84.

Aguilar Luque J, Castro Lorenzo J, Madrazo Leal C, Anta Roman A, Sales Ferrer R, Rodríguez de Diego Y. Hematoma hepático y derrames pleurales por ingesta prolongada de anovulatorios orales. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1983; 63: 542-545.

Albarracín A. El remedio terapéutico en el mundo primitivo. A: Guillén DG, Albarracín A, Arquiola E, Erill S, Montiel L, Peset JL, Lain Entralgo P. *Historia del medicamento*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1987: 14-39.

Alcalay J, Halevy S, Theodor E, Sandbank M. Asymptomatic liver injury due to erythromycin stearate. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 601-602.

Aleem A, Lingam V. Hepatotoxicity following treatment with maprotiline. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 54-55.

Allan GL, Howie J, Drummond GB. Hepatic glutathion s-transferasa release after halothane anaesthesia: open randomised comparison with isoflurane. *Lancet* 1987; 1: 771-773.

Alter MJ. Non-A, non-B Hepatitis: Sorting through a diagnosis of exclusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 583-585.

Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Boque Genovard MA. Toxicidad en el tratamiento actual de la tuberculosis pulmonar del niño. *An Esp Pediatr* 1984; 20: 18-27.

Andrejak M, Davion T, Gineston JL, Capron JP. Cross hepatotoxicity between non-steroidal antiinflammatory drugs. *Br Med J* 1987; 295: 180-181.

Anònim. *Enciclopedia Britànica*. Chicago (EEUU), 1959: 785.

Anònim. Does aspirin harm the liver?. *Lancet* 1974; 1: 667.

Anònim. Antibiotics and the liver. *Br Med J* 1980; 280: 1486-1487.

Anònim. La síndrome de Reye i la seva relació amb l'ús de l'àcid acetilsalicílic. Notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 9, 1986a: 2-8.

Anònim. Estolat d'eritromicina: hi va haver in error?. Notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 5, 1986b: 6-7

Anònim. Ketoconazol: preocupació per les reaccions d'hepatotoxicitat. Notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 8, 1986c: 5-8.

Anònim. Les herbes medicinals. Notificació de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 13, 1987a.

Anònim. Appendix. A: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. Harrison's. Principles of Internal Medicine. 11 edició. New York: McGraw-Hill Book Company, 1987b.

Anònim. És diferent l'hepatotoxicitat per les diferents sals d'eritromicina?. Notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 14, 1987c: 4-7.

Anònim. Hepatitis tòxica per etilsuccinato de eritromicina. Drugs News 1988a; 24: 7.

Anònim. Hepatic reactions. Adverse Reaction Newsletter 1988b; 3/4: 3.

Anònim. L'ús de medicaments en geriatria. Butlletí d'informació terapèutica 1988c; 2: 39-42.

Anònim. Measuring therapeutic risk. Lancet 1989a; 2: 139-140.

Anònim. Prosereme. Butlletí d'informació terapèutica 1989b; 3: 29-32.

Anònim. Trimethoprim-sulphamethoxazole warning on elderly. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 1990a, febrer.

Anònim. Nordic Statistics on Medicines 1987-1989. NLM Publication n° 30. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1990b.

Anònim. L'hepatotoxicitat dels antiinflamatoris no esteroïdals: el cas del piroxicam. Notificació de reaccions adverses a medicaments. Butlletí Informatiu número 3, 1990c.

Anònim. Standardization of definitions and criteria of causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced disorders: report of an International Consensus Meeting. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990d; 28: 317-322.

Arboix M, Laporte JR, Frati ME, Rutllan M. Effect of age and sex on acenocumaryl requirements. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 475-479.

Arnau JM, Camps A, Curull V, Muñiz R, Laporte JR. Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y resultados de la fase piloto. *Med Clíin (Barc)* 1984; 82: 433-437.

Arnau de Bolós JM, Cuxart A, Bosch JA, Pigrau C, Sementé M. Enfermedades reumáticas y hepatotoxicidad por salicilatos. *Med Clíin (Barc)* 1980; 75: 171-172.

Ávila P, Capellà D, Laporte JR, Moreno V. Which salt of erythromycin is most hepatotoxic?. *Lancet* 1988; 1: 1104.

Ávila P, Capellà D, Moreno V, Ortiz M, Mendieta R. Signals generation in a Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting System (SADRRS). *Eur J Clin Pharmacol (Suppl)* 1989; 36: 168.

Babany G, Mallat A, Zafrani ES, Saint-Marc Girardin MF, Carcone B, Dhumeaux D. Chronic liver disease after low daily doses of amiodarone. Report of three cases. *J Hepatol* 1986; 3: 228-232.

Baillie S, Yelland C, Woodhouse KW. Hepatic adverse drug reactions in the elderly. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1989; 8: 153-163.

Baksaas I, Lunde PKM. Drug utilization: pharmacokinetics in the community. *TIPS* 1981; 2/2: 5-8.

Balant L, Dayer P, Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetics of third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 101-143.

Ballesteros JA, Badosa AM, Usandizaga I, Amengual M. Hepatotoxicity due to bindazac. *Lancet* 1987; 2: 1030-1031.

Bang FL. De hydrope ex ingesto arsenico observato. *Soc Med Havn Collect* 1794; 1: 307.

Bank S, Saunders SJ, Marks IN, Novis BH, Barbezat GO. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. A: Avery GS. *Farmacología clínica y terapéutica. Principios y práctica*. Barcelona: Salvat eds, 1983: 687-693.

Barbare JC, Lallement PY, Vorhauer W, Veyssier P. Hepatotoxicité de l'isoniazide: influence de la carbamazépine?. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10: 523-524.

Bartle WR, Fisher MM, Kerenyi N. Disulfiram-induced hepatitis. Report of two cases and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 834-837.

Bataller Sifre R, Almenar del Poyo L, Ferrer Roda J, Miralles Espi MC, Rosique Martín A. Adenoma hepático por anticonceptivos. Presentación de un caso. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1983; 63: 282-286.

- 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.
- Beckett GJ, Chapman BJ, Dyson EH, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: evidence for early hepatocellular damage. *Gut* 1985; 26: 26-31.
- Beckett GJ, Dyson EH, Chapman BJ, Templeton AJ, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements by radioimmunoassay: a sensitive index of hepatocellular damage in man. *Clin Chim Acta* 1985; 146: 11-19.
- Bell RL. Chlorpropamide hepatitis. *Ala Med* 1984; 53: 22-23.
- Bem JL, Breckenridge AM, Mann RD, Rawlins MD. Review of yellow cards (1986): report to the Committee on the Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 679-689.
- Benhamou JP. Drug-induced hepatitis: clinical aspects. A: Guillouzo A. *Liver Cells and Drugs*, 1988; 164: 3-12.
- Benichou CB, Danan G. Lack of definitions of adverse drug reactions. *Drug Inf J* 1989; 23: 71-74.

Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983; 75: 85-93.

Benson GD, Anderson PK, Combes B et al. Prolonged jaundice following ketoconazole-induced hepatic injury. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 240-246.

Bercoff E, Bernuau J, Degott C, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut* 1985; 26: 636-638.

Biour M, Grange JD, Poupon R et al. Hépatotoxicité médicamenteuse. Description d'un fichier micro-informatisé des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Ann Gastroenterol Hépatol (Paris)* 1986; 22: 247-253.

Biour M, Poupon R, Calmus Y et al. Mise au point. Hépatotoxicité des médicaments. Fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 56-57.

Biriell C, Olsson S, Liljestränd A. El sistema de notificación espontánea de reacciones adversas y el programa de farmacovigilancia de la OMS. A: Laporte JR i Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat ed., 1983: 147-165.

Black M. Drug induced liver disease. *Postgrad Med J* 1983; 59: 116-122.

- Black M, Raucy J. Acetaminophen, alcohol, and cytochrome P-450. *Ann Intern Med* 1986; 104: 427-429.
- Blogg CE. Halothane and the liver: the problem revisited and made obsolete. *Br Med J* 1986; 292: 1691-1692.
- BOE 165. Ministeri de Sanitat i Consum. Orden de 25 de junio de 1985 por la que se regulan los Organos encargados de la farmacovigilancia. *Boletín Oficial del Estado* 1985; 165: 21946-21947.
- BOE 287. Ministeri de la Governació. Orden del 12 de noviembre de 1973 sobre control de reacciones de medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* 1973; 287: 23190-23191.
- Bolton JS, Bowen JC. Biliary sclerosis associated with hepatic artery infusion of fluoxuridine. *Surgery* 1986; 99: 119-122.
- Borja Villegas J. Función hepática en pacientes alcohólicos tratados con cianamida. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1984; 12: 223-225.
- Böttiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Drug-induced blood dyscrasias. *Acta Med Scan* 1979; 205: 457-461.

Boyer J, Lafarque JP, Person B, Boisserie P, Saint-André JD. Hépatite aigüe mortelle après la prise de glafénine. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 91-92.

Brannan DP, DuBois RE, Ramírez MJ, Ravry MJ, Harrison EO. Cefoxitin therapy for *Mycobacterium fortuitum* bacteremia with associated granulomatous hepatitis. *South Med J* 1984; 77: 381-384.

Bredfeldt JE, Von Huene C. Ranitidine, acetaminophen, and hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 719.

Brosen K, Gram LF. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 537-547.

Bruguera M, Lamar C, Bernet M, Rodés J. Hepatic disease associated with ground-glass inclusions in hepatocytes after cyanamide therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 906-910.

Bruguera M, Llibre J, Aubia J, Serrano S. Colestasis por alopurinol. *Gastroenterol Hepatol* 1983; 6: 253-255.

Bruguera M, Más A, Rodés J. Colangiocarcinoma y angiosarcoma hepático después de la administración de thorotrast. *Med Clín (Barc)* 1985; 85: 516.

Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la hepatitis B en España. *Med Clí (Barc)* 1990; 95: 470-475.

Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Caballería J, Rodés J. Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A no B. *Gastroenterol Hepatol* 1982; 5: 237-242.

Caballería Rovira E, Aragó López JV, Massó Ubeda RM, Vidal Clemente JL, Sanchis Closa A. Hepatotoxicidad por cianamida: diversas formas de presentación. A propósito de dos casos. *Rev Clí Esp* 1986; 179: 79-81.

Caballería Rovira E, Massó Ubeda RM, Aragó López JV, Sanchis Closa A. Hepatotoxicidad por cetoconazol. A propósito de un caso. *Med Clí (Barc)* 1986; 86: 303-304.

Cáceres FM, Requena M, Ras X, Garzón J. Hepatitis tóxica y anemia por flurbiprofen. *Atención Primaria* 1988; 5: 337.

Calmus Y, Biour M, Poupon R. Les tests "in vitro" dans le diagnostic des hépatites médicamenteuses. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 586-598.

Camuto P, Shupack J, Orbuch P, Tobias H, Sidhu G, Feiner H. Long-term effects of etretinate on the liver in psoriasis. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 30-37.

Capellà D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 93-96.

Capellà D, Laporte JR. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos pelos Medicamentos. A: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. *Epidemiologia do Medicamento. Princípios gerais*. São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco, 1989: 115-124.

Capron JP. Augmentation modérée et prolongée de l'activité sérique des transaminases. *Presse Médicale* 1989; 18: 913-916.

Caranasos GJ, May FE, Stewart RB. Drug-associated deaths of medical inpatients. *Arch Intern Med* 1976; 136: 872-875.

Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 1974; 228: 713.

Carbó J, Mearin F, Pajares JM. Hiperbilirrubinemia extrema causada por andrógenos. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 5: 228.

Carson JL, Strom BL. Techniques of postmarketing surveillance. An overview. *Med Toxicol* 1986; 1: 237-246.

Cartel JL, Naudillon Y, Artus JC, Grosset JH. Hepatotoxicity of the daily combination of 5 mg/kg prothionamide + 10 mg/kg rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1985; 53: 15-18.

Carvajal García Pando A, Martín Arias LH. Programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Castilla-León. Resultados del primer año de funcionamiento. *Revista de Salud Pública de Castilla y León* 1988; 1: 39-42.

Casas E, Michan A, González Sanz A, García Puiz J. Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10: 306.

Cassi E, De'Paoli A, Tosi A. Splenic peliosis after danazol therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Haematologica* 1985; 70: 549-550.

Castleden CM, Pickles H. Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 347-353.

Castot A, Netter P, Larrey D, Carlier P, Gaire M, Brannwarth. Hépatites aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapie* 1988; 43: 229-233.

Castro A, Buti M, Esteban R et al. Estudio de 158 casos de hepatitis aguda delta. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 321-323.

Cataldi Amatriain RM, Rossi Case E. Hepatotoxicidad de la pirazina-
namida. Rev Esp Enferm Apar Dig 1984; 66: 174-177.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1983.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1984.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1985.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1986.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1987.

CEF. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de
Farmacéuticos Madrid (España), 1988.

Ciria M, Alvarado CE, Ballvé JL, Iglesias M, Borrell F, Esteban J.
Hepatitis medicamentosa: a propósito de un caso. Atención Primaria
1987; 4: 64-65.

Clarke AJ, Clark B, Eason CT et al. An assessment of a toxicological incident in a drug development program and its implications. *Regul Toxicol Pharmacol* 1985; 5: 109-113.

Clasificación Internacional de Enfermedades. Manual de la clasificación estadística internacional de enfermedades, traumatismos y causas de defunción. Publicación científica n° 353 OPS/OMS. Washington (EEUU), 1978.

Clawson GA. Mechanisms of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pathol Immunopathol Res* 1989; 8: 104-112.

Committee on Safety of Medicines. Jaundice and erythromycin. *Adverse Reactions Ser número 10*, 1973. London: DHSS.

Committee on Safety of Medicines. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1372.

Committee on Safety of Medicines. Adverse drug reactions and the liver. *Br Med J* 1985a; 291: 46.

Committee on Safety of Medicines. Drugs and the elderly. *Br Med J* 1985b; 290: 1345.

Committee on Safety of Medicines. Review of yellow cards-1986 and 1987. *Br Med J* 1988; 296: 1319.

Coombs RRA, Gells PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. A: Gell PGH, Coombs RRA, Lachman PJ. Clinical aspects of immunology. 3 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975: 761.

Corson SL. Contraceptive steroid effects on nonreproductive organ systems. J Reprod Med 1986; 31: 865-878.

Couselo Sánchez JM, Pérez Becerra E, Alonso Martín A, Alvez González F, Iglesias Diz L, González Pérez C. Adenoma hepático después del tratamiento con oximetolona. Rev Esp Pediatr 1988; 44: 195-197.

Crossland J. Introduction. A: Lewis' Pharmacology. 5 Ed. New York: Churchill Livingstone, 1980: 3-6.

D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic diseases. Londres: Oxford University Press, 1972.

Danan G. Consensus Meetings on: causality assessment of drug-induced liver injury. J Hepatol 1988; 7: 132-136.

Danan G. Diagnosis of drug-induced liver injury (results of consensus meetings). A: Guillouzo A. Liver Cells and Drugs, 1988; 164: 23-28.

Danan G, Benichou C, Bégaud B et al. Critères d'imputation d'une hépatite aiguë à un médicament. Résultats de réunions de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 581-585.

Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978; 33: 373-381.

Davies DM. History and epidemiology. A: DM Davies. *Textbook of adverse drug reactions*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1985: 1-11.

Davies M, Williams R. Hepatic disorders. A: Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1985: 250-290.

Davion T, Capron JP, Andrejak M, Geoffroy P, Capron-Chivrac D, Quenum C. Hépatite aiguë due à la carbamazépine (Tegretol). Étude d'un cas et revue de la littérature. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 52-56.

Davis JS. Liver damage due to tetracycline and its relationship to pregnancy. A: Meyler L, Peck HM eds. *Drug-induced Diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968: 103-110.

Davis M. Drugs and abnormal "liver function tests". *Adv Drug React Bull* 1989; 139: 520-523.

Delpre G, Kadish U. Ketoconazole and the liver: further considerations. *Gastroenterology* 1984; 87: 985-986.

Deray G, le Hoang P, Cacoub P, Assogba U, Grippon P, Baumelou A. Oral contraceptive interaction with cyclosporin. *Lancet* 1987; 1: 158-159.

Diaz de Rojas F, Castro García M, Abaitua Borda I, Posada de la Paz M, Tabuenca Oliver JM. Hepatic injury in the toxic oil syndrome. *Hepatology* 1985; 5: 166-167.

Diaz-Torres MA, Caraballo R, Ollero M, Lissen E. Hepatitis por carbamacepina. *Med Clíin (Barc)* 1984; 83: 823.

Diehl AM, Latham P, Boitnott JK, Mann J, Maddrey WC. Cholestatic hepatitis from erythromycin ethylsuccinate. Report of two cases. *Am J Med* 1984; 76: 931-934.

Díez Jarilla JL, Muñoz Bellido JL, Castro del Pozo S. Patología iatrogénica en un servicio de Medicina Interna II. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clíin (Barc)* 1986; 87: 131-134.

Dossing M, Andreasen PB. Drug-induced liver disease in Denmark. An analysis of 572 cases of hepatotoxicity reported to the Danish board of adverse reactions. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 205-211.

Dossing M, Andreason PB. Diagnosis of acute drug-induced liver injury. Usefulness of clinicopathological patterns and biochemical indices. *Med Toxicol* 1986; 1: 77-82.

Dostert P, Benedetti MS. Mecanismes biochimiques de l'hepatotoxicite des psychotropes. *Encephale* 1984; 10: 199-209.

Dubin G, Braffman MN. Zidovudine-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1989; 110: 85-86.

Dujovne CA, Chan CH, Zimmerman HJ. Sulfonamide hepatic injury. Review of the literature and report of a case due to sulfamethixazole. *N Engl J Med* 1967; 277: 785-790.

Dukes MNG. Hormonal contraceptives and sex hormones. A: Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 10 ed. Amsterdam: Elsevier, 1984.

Dunne JF. The World Health Organization. A: WHW Inman. Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP Press Limited, 1986: 165-172.

Eger EI. The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56: 715-995.

Eggleston SM, Belandres MM. Jaundice associated with cephalosporin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 553-555.

Ellard GA. The potential clinical significance of the isoniazid acetylator phenotype in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984; 65: 211-227.

Elving LD, Hoefnagels MH, Van Haelst UJ, Griffioen G, Janssens AR, Ruiter DJ. Amiodarone hepatotoxicity. *Neth J Med* 1986; 29: 303-307.

Enríquez J, Such J, Espinos JC et al. Hepatitis por halotano. Caso clínico. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 72: 731-734.

Espasa R, Puig Costa M, Salva JA, Broggi MA, Sala Patau E. Hepatocarcinoma por Thorotrast. *Rev Clin Esp* 1981; 161: 261-264.

Faich GA. Adverse-drug-reaction monitoring. *N Eng J Med* 1986; 314: 1589-1592.

Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance: 1986. *Arch Intern Med* 1988; 148: 785-787.

Faich GA, Knapp D, Dreis M, Turner W. National adverse drug reaction surveillance: 1985. *JAMA* 1987; 257: 2068-2070.

Faich GA, Stadel BV. The future of automated record linkage for postmarketing surveillance: A response to Shapiro. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 387-389.

Falguera Sacrest M, De Celis Bernat G, Pintó Sala J, Baliellas Comellas C. Hepatitis por salazosulfapiridina. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 696-697.

Farr M, Symmons DP, Bacon PA. Raised serum alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 798-800.

Farré M. Erythromycin propionate and estolate. *Lancet* 1988; 2: 45.

Farrell GC. The hepatic side-effects of drugs. *Med J Aust* 1986; 145: 600-604.

Fich A, Schwartz J, Braverman D, Zifroni A, Rachmilewitz D. Sulfasalazine hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 401-402.

Forman D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 292: 1357-1361.

Forsyth BW, Horwitz RI, Acampora D et al. New epidemiological evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; 261: 2517-2524.

Fowler PD. Aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. A comparative review of side effects. *Med Toxicol* 1987; 2: 338-366.

Friedman GD, Collen MF, Harris LE et al. Experience in monitoring drug reactions in outpatients-The Kaiser-Permanente Drug Monitoring System. *JAMA* 1971; 217: 567.

Fujiwara M, Watanabe A, Sato Y et al. Clinical significance of eosinophilia in the diagnosis of halothane-induced liver injury. *Acta Med Okayama* 1984; 38: 35-40.

Funck-Brentano C, Pessayre D, Benhamou JP. Hépatites dues a divers dérivés de l'érythromycine. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 362-369.

Gangadharam PR. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 963-965.

García Buey L, García-Samaniego Rey J, González Estechea A, Pajares García JM. Hepatotoxicidad por eritromicina. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 158.

García Buey L, Moreno Otero R, García Sánchez A, González Estechea A, Pajares JM. Hepatopatía por azatioprina: observación clínica y revisión de la literatura. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73: 199-201.

Geneve J, Larrey D, Pessayre D, Benhamou JP. Structure tricyclique des médicaments et hepatotoxicité. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 242-249.

George CF, Kingscombe PM. Can adverse reactions be prevented?. *Adv Drug React Bull* 1980; 80: 288.

Gholson CF, Warren GH. Fulminant hepatic failure associated with intravenous erythromycin lactobionate. *Arch Intern Med* 1990; 150: 216-216.

Glen-Bott AM. Aspirin and Reye's Syndrome. A Reappraisal. *Med toxicol* 1987; 2: 161-165.

Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. Farmacología e idiosincrasia farmacológica. A: Goldstein A. Farmacología. 2 Ed. Mexico: Editorial Lumisa, 1978: 519.

Goudie BM, Birnie GF, Matkinson G et al. Jaundice associated with the use of benoxaprofen. *Lancet* 1982; 1: 959.

Graham DY, Opekun AR, Smith JL, Schwartz JT. Ranitidine and hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 416.

Gras Borrell A, Sánchez E, Bertomeu F, López A, Vera-Román JM, Richart C. Angiosarcoma hepático y colangiocarcinoma en un mismo paciente portador de thorostrast. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 363-365.

Guarascio P, D'Amato C, Sette P, Conte A, Visco G. Liver damage from verapamil. *Br Med J* 1984; 288: 362-363.

Guérin C, Casez JP, Vital-Durand D, Levrat R. Allergie au paracétamol. Un cas d'atteinte hépatique et cutanée. *Thérapie* 1984; 39: 47-63.

Guerrero Navarro L, Molina Lorente E, Mur Villacampa M, Revillo Pinilla P. Hepatitis colestásica por D-Penicilamina. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73: 221-222.

Gut JP, Auriche M, Spriet-Pourra C, Juillet Y. Étude critique des méthodes de surveillance des médicaments après mise sur le marché. *Thérapie* 1985; 40: 313-319.

Gyorffy EJ, Bredfeldt JE, Black WC. Transformation of hepatic cell adenoma to hepatocellular carcinoma due to oral contraceptive use. *Ann Intern Med* 1989; 110: 489-490.

Habersetzer F, Larrey D, Babany G et al. Clotiazepam-induced acute hepatitis. *J Hepatol* 1989; 9: 256-259.

Haines JD. Hepatotoxicity after treatment with sulfasalazine. *Postgrad Med* 1986; 79: 193-194.

Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1985; 139: 453-455.

Hamel JD, Biour M, Weissenburger J, Cheymol G. Gestion par micro-informatique des demandes de renseignements au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRP) Paris-Saint-Antoine. *Thérapie* 1985; 40: 325-327.

Hanger et al. *JAMA* 1940; 115: 263.

Haramburu F, Pere JC, Bégaud B, Albin H. Déclaration obligatoire des effets indésirables des médicaments: Le décret a-t-il modifié la notification spontanée?. *Thérapie* 1988; 43: 493-496.

Hare DL, Horowitz JD. Verapamil hepatotoxicity: a hypersensitivity reaction. *Am Heart J* 1986; 111: 610-611.

Hegarty JE. Ranitidine and hepatotoxicity. *Lancet* 1985; 1: 223.

Hendel J, Poulsen H, Nyfors B, Nyfors A. Changes in liver histology during methotrexate therapy of psoriasis correlated to the concentration of methotrexate and folate in erythrocytes. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985; 56: 321-326.

Henry J, Volans G. ABC of poisoning. Analgesics: II. Paracetamol. *Br Med J* 1984; 289: 907-908.

Hiesse C, Cantarovich M, Santelli C et al. Ranitidine hepatotoxicity in renal transplant patient. *Lancet* 1985; 1: 1280.

Hoge SK, Biederman J. Liver function tests during treatment with desipramine in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 87-89.

Hoofnagle JH. Type D (Delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261: 1321-1325.

Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications: N-acetylation polymorphism. *Rational Drug Therapy* 1987; 21: 10-17.

Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications: Part II. Oxidation polymorphism. *Rational Drug Therapy* 1988; 22: 1-8.

Hubbard AK, Gandolfi AJ, Brown BR. Immunological basis of anesthetic induced hepatotoxicity. *Anesthesiology* 1988; 69: 814-817.

Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969; i: 536-539.

Hutters L, Andreasen PB. Toxic hepatitis following halothane. Report of 98 cases notified to the Committee on Side-Effects. *Ugeskr Læg* 1978; 140: 798-799.

Informe Tècnic OMS número 498. International drug monitoring: The role of national centres. Comitè d'Experts de l'OMS. Organització Mundial de la Salut. Ginebra, 1972.

Informe Tècnic OMS número 615. La selección de medicamentos esenciales. Comitè d'Experts de l'OMS. Organització Mundial de la Salut. Ginebra, 1977.

Informe Tècnic OMS número 722. Uso de medicamentos esenciales. Comitè d'Experts de l'OMS. Organització Mundial de la Salut. Ginebra, 1985.

Inman WHW. Yellow cards and green forms. Practitioner 1983; 227: 1443-1449.

Inman WHW. Editor's introduction and commentary. A: Inman WHW. Monitoring for drug safety. 2 Ed. Lancaster: MTP Press Limited, 1985: 3-11.

Inman WHW, Mushin WW. Jaundice after repeated exposure to halothane: a further analysis of reports to the Committee on Safety of Medicines. Br Med J 1978; 2: 1455-1456.

Inman WHW, Rawson NS. Erythromycin estolate and jaundice. Br Med J 1983; 286: 1954-1955.

Inman WHW, Rawson NS. Side effects of benoxaprofen. Lancet 1984; 2: 1336.

Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Prescription-Event Monitoring. A: WHW Inman. Monitoring for Drug Safety. Lancaster: MTP Press Limited, 1986: 213-235.

Irie H, Mori W. Long term effects of thorium dioxide (Thorotrast) administration on human liver. Ultrastructural localization of thorium dioxide in human liver by analytical electron microscopy. Acta Pathol Jpn 1984; 34: 221-228.

Jennings PE, Blandford RL, Rosenthal FD. Acute sulphasalazine hepatotoxicity. Postgrad Med J 1986; 62: 305-306.

Ji BH, Chen JK, Wang CM, Xia GA. Hepatotoxicity of combined therapy with rifampicin and daily prothionamide for leprosy. Lepr Rev 1984; 55: 283-289.

Jick HJ, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis GP, Siskind V, Slone D. Comprehensive Drug Surveillance. JAMA 1970; 213: 1455-1460.

Jick H, Walker AM. Uninformed criticism for automated record linkage. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 478-479.

Jick H, Walker A, Porter J. Drug-induced liver disease. J Clin Pharmacol 1981; 21: 359-364.

Jiménez Garrido MC, Aguinaga Manzanos MV, Miguel Velasco JE et al. Adenomas hepáticos y anticonceptivos orales. Rev Esp Enf Ap Digest 1984; 65: 71-75.

Jordana R, Gavalda J, Costa J, Tovar JL. Hepatotoxicidad por glafenina. Med Clín (Barc) 1988; 90: 306-307.

Kahn HD, Faguet GB, Agee JF, Middleton HM. Drug-induced liver injury. In vitro demonstration of hypersensitivity to both phenytoin and phenobarbital. Arch Intern Med 1984; 144: 1677-1679.

Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. Ann Intern Med 1986; 104: 826-839.

Kar HK, Balakrishnan S, Vasanthakumar G et al. Hepatitis and multi-drug therapy in leprosy with special reference to prothionamide. Indian J Lepr 1985; 57: 78-89.

Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. JAMA 1975; 234: 1236-1241.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-254.

Keefe EB, Reis TC, Berland JE. Hepatotoxicity to both erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 701-704.

Kerlin P, Davis GL, McGill DB et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology* 1983; 84: 994-1002.

Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977; 73: 386-394.

Konikoff F, Alcalay J, Halevy J. Cloxacillin-induced cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1082-1083.

Kummer H, Marti F, Wegmann W. Granulomatose Hepatitis auf Nomifensin. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 1674-1678.

Kunelis CT, Peters RL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965; 38: 359.

Lahav M, Arav R. Diltiazem and thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1989; 110: 327.

Lain Entralgo P. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Salvat ed, 1981: 176.

Lake-Bakaar G, Cameron HA. CSM update: adverse drug reactions and the liver. Br Med J 1985; 291: 739.

Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. Br Med J 1987; 294: 419-422.

Laporte JR. Los logros de la farmacoterapia. A: Laporte J, Salvà JA, eds. Avances en terapéutica número 11. Barcelona: Salvat ed., 1981: 1-17.

Laporte JR. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización: estudios en fase IV. Rev Farmacol Clín Exp 1984; 1: 59-66.

Laporte JR, Capellà D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. Inf Ter Seg Soc 1985; 9: 129-135.

Laporte JR, Capellà D. El desarrollo de métodos de farmacovigilancia. Medicina 1987a; 19: 545-552.

Laporte JR, Capellà D. El consumo de medicamentos. Med Clín (Barc) 1987b; 89: 244-246.

Laporte JR, Porta M, Capellà D. La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. Med Clín (Barc) 1982; 79: 287-291.

Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. A: Laporte JR i Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat ed, 1983: 1-37.

Larrañaga JR, Mardomingo P. Exacerbación de la colitis ulcerosa y aparición de manifestaciones extraintestinales por la administración de salazopirina. Med Clín (Barc) 1984; 82: 252-253.

Larrey D, Henrion J, Heller F. Metoprolol-induced hepatitis: rechallenge and drug oxidation phenotyping. Ann Intern Med 1988; 108: 67-68.

Larrey D, Pessayre D, Benhamou JP. Polymorphisme génétique du métabolisme hépatique des médicaments. Gastroenterol Clin Biol 1985; 9: 522-531.

Larrey D, Rueff B, Pessayre D, Danan G, Algard M, Geneve J, Benhamou JP. Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants. Gut 1986; 27: 726-727.

Larrey D, Tinel M, Amouyal G et al. Genetically determined oxidation polymorphism and drug hepatotoxicity. Study of 51 patients. J Hepatol 1989; 8: 158-164.

Laurence DR. Drug therapy, the thalidomide disaster. A: Laurence DR. Clinical pharmacology. 3 ed. Londres: J&A Churchill, 1966.

Lee SM, O'Brien CJ, Williams R, Whitaker S, Gould SR. Subacute hepatic necrosis induced by piroxicam. *Br Med J* 1986; 293: 540-541.

Lesser PB, Vietti MM, Clark WD. Lethal enhancement of therapeutic doses of acetaminophen by alcohol. *Dig Dis Sci* 1986; 1986: 31-103.

Lewis JH. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharm* 1984; 3: 128-138.

Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Med Clin North America* 1989; 73: 775-792.

Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-513.

López Navidad A, Cadafalch Arpa J, Vehí Gasol C, Espinos Pérez J. Hepatitis aguda por indometacina. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 71: 358-361.

López Navidad A, Cadafalch J, Farrerons J. Hepatotoxicidad por glafenina. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 475.

López Piñero JM. *Medicina, historia, sociedad*. Barcelona: Editorial Ariel, 1973: 199.

Lowdell CP, Murray-Lyon IM. Reversal of liver damage due to long term methyltestosterone and safety of non-17 alpha-alkylated androgens. *Br Med J* 1985; 291: 637.

Lozano Gutiérrez F, Saenz de Santa María FJ, Soria Monge A, Jimena Medina M, Pérez Miranda M. Correlación bioquímico-etiotopatogénica en 26 casos de hepatopatía por fármacos. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1984; 65: 147-156.

Ludwig J, Axelsen R. Drug-effects on the liver. An updated tabular compilation of drug and drug-related hepatic diseases. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 651-666.

Luke DR, Rocci ML, Schaible DH, Ferguson RK. Acute hepatotoxicity after excessively high doses of carbamazepine on two occasions. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 108-111.

Lumley CE, Walker SR, Hall GC, Staunton N, Grob PR. The under-reporting of adverse drug reactions seen in general practice. *Pharmaceut Med* 1986; 1: 205-209.

Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, Halvorsen IK, Strømme B, Mydvin K. The methodology of drug utilization studies. A: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. *Studies on drug utilization*. Oficina Regional Europea de l'OMS. Copenhagen, 1979.

Lunde PKM. Drug and product selection-an essential part of the therapeutic benefit/risk ratio strategy?. A: Soda T. Drug-induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 129-136.

Lunde PKM. Selección de medicamentos a nivel internacional, nacional y local A: Laporte J, Salvà JA, eds. Avances en terapéutica número 12. Barcelona: Salvat ed, 1982: 154-168.

MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Hayes PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. Br Med J 1989; 299: 1156-1157.

Machnik G. Morphologische Reaktionsmuster der Leber bei medikamentöser Belastung. Zentralbl Allg Pathol 1985; 130: 491-507.

Mackenzie AH. Hepatotoxicity of prolonged methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Cleve Clin Q 1985; 52: 129-135.

Maddrey WC. Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 180-185.

Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. Gastroenterology 1977; 72: 1348-1353.

Mariani L, Minora T. Farmaco-vigilanza. Monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci in fase post-marketing: la cimetidina. Parte I. Clin Ter 1984; 109: 3-17.

Martí Massó JF, Carrera N, Zabalza R, García Bengoechea M.

Hepatotoxicidad por difenilhidantoína. *Med Clín (Barc)* 1983; 81: 320-321.

Martínez Montiel MP, Castellano Tortajada G, Colina Ruiz-DeIgado F, Pérez Sola A, Solís Herruzo JA. Hepatitis crónica activa. Análisis de 207 casos. *Ann Med Intern* 1988; 5: 183-189.

Marty CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J* 1979; 2: 1194-1197.

McEwen J. Improving adverse drug reaction monitoring. *Med Toxicol* 1987; 2: 398-404.

McGlynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG. Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 666-668.

McLaughlin DF, Eger EI. Repeated isoflurane anesthesia in a patient with hepatic dysfunction. *Anesth Analg* 1984; 63: 775-778.

McQueen EG. *Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions*. A: Trevor M. Speight. *Avery's Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 3 ed. Auckland: ADIS Press Limited, 1987: 223-254.

Melamed AJ, Muller RJ, Gold JW, Cambell SW, Kleinberg ML, Armstrong D. Possible zidovudine-induced hepatotoxicity. JAMA 1978; 258: 2063.

Meyler L. Side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1952.

Milicua JM, Domínguez A, Bueno R et al. Hepatitis vírica aguda: estudio epidemiológico, virológico y evolutivo de cien casos. Gastroenterol Hepatol 1981; 5: 237-241.

Miller MA. Reversible hepatotoxicity related to amphotericin B. Can Med Assoc J 1984; 131: 1245-1247.

Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Arch Intern Med 1976; 70: 770-774.

Miller WI, Souney PF, Chang JT. Hepatic dysfunction following nafcillin and cephalothin therapy in a patient with a history of oxacillin hepatitis. Clin Pharm 1983; 2: 465-468.

Ministeri de Sanitat i Consum. Sistema Español de Farmacovigilancia. Listado de Reacciones Adversas 1984-1988. Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. Monografia Técnica número 15. Madrid, 1989.

Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192.

Monk JP, Todd PA. Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs* 1987; 33: 539-576.

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

Morse ML, Le Roy AA, Strom BL. COMPASS: A population based postmarketing drug surveillance system. A: WHW Inman. *Monitoring for Drug Safety*. 2 ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986.

Munyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology* 1987; 91: 182-188.

Mur M, Guerrero L. Colestasis intrahepática por anticonceptivos orales con comienzo precoz. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73: 528-529.

Murie Carrillo de Albornoz JM, Sánchez Álvarez J, Pérez García C, Jiménez López C. Hepatitis tóxica por salazopirina. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10: 475.

Navarro Villena M. Hepatotoxicidad por el cetoconazol. Med Clí (Barc) 1986; 87: 694.

Nesher G, Dollberg L, Zimran A, Hershko C. Hepatosplenic peliosis after danazol and glucocorticoids for ITP. N Engl J Med 1985; 312: 242-243.

Neuberger JM. Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines. Drug Safety 1990; 5: 28-38.

Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. Br Med J 1986; 292: 1355-1357.

Neuberger J, Kenna JG. Halothane hepatitis: a model of immune mediated drug hepatotoxicity. Clin Sci 1987; 72: 263-270.

Neuberger J, Williams R. Halothane anaesthesia and liver damage. Br Med J 1984; 289: 1136-1139.

Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc 1988; 36: 142-149.

Nolla Solé JM, Roig Escofet D, Juanola Roura X, Valverde García J. Hepatitis aguda por metotrexato en una paciente afectada de artritis reumatoidea. Gastroenterol Hepatol 1988; 11: 156.

Nomura F, Hatano H, Ohnishi K, Akikusa B, Okuda K. Effects of anticonvulsant agents on halothane-induced liver injury in human subjects and experimental animals. *Hepatology* 1986; 6: 952-956.

Nuzzo JL, Manz HJ, Maxted WC. Peliosis hepatis after long-term androgen therapy. *Urology* 1985; 25: 518-519.

Obrador A, Llompart A, Gayà J. Efectos secundarios de la sulfasalacina. *Gastroenterol Hepatol* 1990; 13: 134-140.

Ochs HR, Anda L, Eichelbaum M, Greenblatt DJ. Diltiazem, verapamil, and quinidine in patients with chronic atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 204-209.

Oikkonen M, Rosenberg PH. Liver damage after halothane anaesthesia: analysis of cases in Finnish hospitals in 1972-1981. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73: 28-33.

Okey AB, Roberts EA, Harper PA, Denison MS. Induction of drug-metabolizing enzymes: mechanisms and consequences. *Clin Biochem* 1986; 19: 132-141.

Olalla JF. Funciones y criterios de actuación de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Comunicació a les "Jornadas de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha". Talavera de la Reina (Toledo), gener 1989.

Olsson S, Biriell C, Boman G. Photosensitivity during treatment with azapropazone. *Br Med J* 1985; 291: 939.

Orlowski JP, Gillis J, Kilham HA. Un repaso al síndrome de Reye. *Pediatrics (ed esp)* 1987; 24: 318-322.

Orozco López P, Román Martínez J, Sorribes Puellas R, Trilla Soler M, Pujol Fernández C. Carbamacepina y metildopa ¿asociación hepatotóxica?. *Med Clín (Barc)* 1983; 81: 40-41.

Ortuño JA, Olaso V, Berenguer J. Hepatitis colestásica por propionato de eritromicina. *Med Clín (Barc)* 1984; 82: 912.

Ostertag R. Die todliche nachwirkung des chloroforms. *Virchows Arch* 1889; 118: 250.

Otani K, Kaneko S, Tasaki H, Fukushima Y. Hepatic injury caused by mianserin. *Br Med J* 1989; 299: 519.

Paice BJ, Paterson KR, Lawson DH. Undesired effects of the sulphonylurea drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1985; 4: 23-36.

Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984; 77: 652-656.

Paracelso. De causis morborum invisilium (Las enfermedades invisibles). Biblioteca Esotérica. Barcelona: Els llibres de Glauco SA, 1984.

Patel J, Schneider R. Hepatotoxic reaction to erythromycin ethylsuccinate. South Med J 1984; 77: 1343-1344.

Pedersen A. More experiences with adverse reactions to benoxaprofen. Ugeskr Læger 1982; 144: 2236.

Pessayre D, Benhamou JP. Hepatotoxicity of erythromycin derivatives. Br Med J 1979; 278: 1357.

Pessayre D, Bentana M, Degott C et al. Isoniazid-rifampicin fulminant hepatitis: a possible consequence of enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. Gastroenterology 1977; 72: 284-289.

Pilheu JA, De Salvo MC, Barcat JA, Koch OR. Tuberculosis e ictericia. Estudio de 103 casos. Medicina (Buenos Aires) 1987; 47: 13-19.

Pineda JA, Leal M, Lissón E, Sánchez Quijano A, Lozano F, Andreu Kern F. Hepatitis por difenilhidantoína. Med Clín (Barc) 1984; 82: 737.

Pinos T, Ramoneda S, Mas R, Palacín A, Argemí MT. Colestasis intrahepática por diclofenac. Gastroenterol Hepatol 1987; 10: 50.

Pinós T, Mas R. Hepatotoxicitat per ketoconazol. *Ann Med (Barc)* 1989; 75: 230-232.

Piperno D, Pacheco Y, Bastion Y, et al. Hépatite à la théophylline. A propos de 2 observations. *Thérapie* 1988; 43: 481-483.

Pla A, Hernández AF, Villanueva E. Mecanismos de hepatotoxicidad. *Med Clín (Barc)* 1988; 91: 710-715.

Planas R, De León R, Quer JC, Barranco C, Bruguera M et al. Fatal submassive necrosis of the liver associated with piroxicam. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 468-470.

Pohl LR. The immunological and metabolic basis of drug hypersensitivities. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 367-387.

Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis: does isaxonine fall into this category?. *Hepatology* 1989; 9: 785-788.

Ponte CD. Carbamazepine-induced thrombocytopenia, rash, and hepatic dysfunction. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 642-644.

Poo Argüelles P, Samarra Riera JM, Gairi Tahull JM, Vernet Bori A. Interacción carbamacepina-tuberculostáticos. *Med Clín (Barc)* 1984; 83: 867-868.

Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237: 879-881.

Porter JB, Jick H, Perera DR, Ylvisaker JT, Hunter JR. Long-term follow-up study of cimetidine. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 381-384.

Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25: 290-314.

Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs* 1986a; 32: 129-147.

Prescott LF. Liver damage with non-narcotic analgesics. *Med Toxicol* 1986b; 1: 44-56.

Ptachcinski RJ, Burckart GJ, Venkataramanan R. Cyclosporine. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 90-100.

Rajender Reddy K, Brilliant P, Schiff ER. Amoxicillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterol* 1989; 96: 1135-1141.

Ramsay RE. Use of phenytoin and carbamazepine in treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986; 4: 585-600.

Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. A: Davies DM. Textbook of adverse drug reactions. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1985: 12-38.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. Br J Clin Pharmacol 1988a; 26: 1-5.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. II: uses. Br J Clin Pharmacol 1988b; 26: 7-11.

Reekie WD, Weber MH. Profits, politics and drugs. Londres: Macmillan, 1979.

Reesnik HW, Van der Poel CL. Blood transfusion and hepatitis: still a threat?. Blut 1989; 58: 1-6.

Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. Am J Gastroenterol 1986; 81: 205-208.

Rich RR, Johnson JS. Salicylate hepatotoxicity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973; 16: 1-9.

Riera Velasco JR, Rodrigo Sáez LR, Pérez Alvarez R, González González M. Hepatitis crónica activa por difenilhidantoínas. Med Clí (Barc) 1986; 87: 214.

Rinder HM, Love JC, Wexler R. Amiodarone hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1986; 314: 318-319.

Rivero Puente A, Casas Fernández-Tejerina J, Uribarrena Echebarria R et al. Hepatotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos. *Gaceta Médica de Bilbao* 1988; 85: 275-278.

Rodríguez Moreno C, Colomé E, Artigas R, Ibáñez L, Martínez M, Laporte, JR. La consulta terapéutica como método de farmacovigilancia en el Hospital. Comunicació al 9^a Congrés de la Societat Espanyola de Farmacologia Clínica Tenerife, octubre 1990.

Rollins BJ. Hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med* 1986; 81: 297-306.

Romano M, Colombo E, Spinelli A. Alterazione degli enzimi epatici in corso di terapia con diltiazem. *G Ital Cardiol* 1987; 17: 149-150.

Sáenz de Santa María J, Moreno Casado J, Sánchez Satrústegui JF. Lesión hepática por cianamida. Estudio de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73: 417-420.

Sampliner RE. El diagnóstico precoz de las hepatopatías. *Hosp Practice (Esp)* 1989; 4: 29-33.

Sanchis Closa A, Caballería Rovira E, Aragón López JV, Suñé Gispert J.
Necrosis hepática submasiva asociada a tratamiento con sales de oro.
Gastroenterol Hepatol 1983; 6: 468-470.

Sato H, Gillette JR, Takemura T et al. Investigation of the
immunological basis of halothane-induced hepatotoxicity. Adv Exp Med
Biol 1986; 197: 657-673.

Schreiber AJ, Simon FR. Estrogen-induced cholestasis: clues to
pathogenesis and treatment. Hepatology 1983; 3: 607-613.

Seaman WE, Kamal G, Plotz PH. Aspirin-induced hepatotoxicity in
patients with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1974; 80:
1-8.

Seaman WE, Plotz PH. Effect of aspirin on liver tests in patients
with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus and in
normal volunteers. Arthritis Rheum 1976; 19: 155-160.

Seef LB, Brenda A, Cucceherini A, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin B.
Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic
misadventure. Ann Intern Med 1986; 104: 393-404.

Serrano Heranz R, Ziad F. Hepatotoxicidad por etilsuccinato de
eritromicina. An Med Intern (Madrid) 1990; 7: 215.

Serrano Martínez M, Bernués Gambarte C, Prieto Valtueña J. Pielosis hepática después de la ingesta prolongada de anticonceptivos orales. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 344-347.

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Indicadores de la prestación farmacéutica 1985; 3: 21-26.

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Indicadores de la prestación farmacéutica 1987; 5: 37.

Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ, Pochi PE, Strauss JS. Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 629-638.

Shallcross H, Padley SPG, Glynn MJ, Gibbs DD. Fatal renal and hepatotoxicity after treatment with diltiazem. *Br Med J* 1987; 295: 1236-1237.

Shapira D, Bassan L, Nahir AM, Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgrad Med J* 1986; 62: 63-65.

Shapiro S. Problems in the detection and quantification of adverse drug reactions. *Drug Inf J* 1984; 18: 251-254.

Shapiro S. The role of the automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 371-386.

Sherlock S. Liver diseases due to drugs. A: Sherlock S. Drug-induced diseases. Londres, 1972.

Sherlock S. The spectrum of hepatotoxicity due to drugs. *Lancet* 1986; 2: 440-444.

Sherlock S. Hepatotoxicity caused by drugs. *Rational Drug Therapy* 1988; 22: 1-8.

Sitges C, Casas Rodriguez J, Pallarés J, Guarga A, Urrutia A. Afección hepática por sales de eritromicina. *Atención Primaria* 1988; 5: 513.

Skegg DCG. Medical record linkage. A: WHW Inman. Monitoring for Drug Safety. Lancaster: MTP Press Limited, 1986: 337-348.

Smythe MA, Umstead GS. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. *Drug Intell Clin Pharm* 1989; 23: 13-18.

Solis-Herruzo JA, Castellano G, Colina F et al. Hepatic injury in the toxic epidemic syndrome caused by the ingestion of adulterated cooking oil (Spain 1981). *Hepatology* 1984; 4: 131-139.

Souza Lima MA. Hepatitis associated with ranitidine. *Ann Intern Med* 1984; 101: 207-208.

Starko KM, Ray G, Domínguez BS et al. Reye syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66: 859.

Stephens MDB. The detection of new adverse drug reactions. New York: M Stockton Press, 1985.

Stephens MDB. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1987; 1: 1-35.

Stricker BHCh, Spoelstra P. Drug-induced hepatic injury. A: Dukas MNG (Ed) Drug-induced disorders. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1985.

Stricker BHCh, Blok APR, Bronkhorst FB. Glafenine-associated hepatic injury. Analysis of 38 cases and review of the literature. *Liver* 1986; 6: 63-72.

Stricker BHCh, Blok APR, Bronkhorst FB, Van Parys GE, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol* 1986; 3: 399-406.

Stricker BHCh, Van Dijke CPH, Isaacs AJ, Lindquist M. Skin reactions to terfenadine. *Br Med J* 1986; 293: 536.

Strom BL, Carson JJ. Automated data bases used for pharmacoepidemiology research. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 390-394.

Sullivan D, Csuka ME, Blanchard B. Erythromycin ethylsuccinate hepatotoxicity. *JAMA* 1980; 243: 1074.

Swinburn BA, Croxson MS, Miller MV, Crawford KB. Carbamazepine induced granulomatous hepatitis. *NZ Med J* 1986; 99: 167.

Taggart HM, Alderdice JM. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1372.

Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962; 180: 1106.

Tilson HH. Pharmacoepidemiology: The lesson learned; the challenges ahead. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 480.

Timbrell JA, Park BK, Harland SJ. A study of the effects of rifampicin on isoniazid metabolism in human volunteer subjects. *Hum Toxicol* 1985; 4: 279-285.

Timbrell JA, Wright JM. Urinary metabolic profile of isoniazid in patients who develop isoniazid-related liver damage. *Hum Toxicol* 1984; 3: 485-495.

Tognoni G. Protezione della salute o iatrogenesi? Tra benefici e rischi, la medicina di fronte alle sue contraddizioni. *Med Societ* 1982; 7: 30-41.

Tolman KG, Sannella JJ, Freston JW. Chemical structure of erythromycin and hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 58-60.

Tordjman K, Katz I, Bursztyn M, Rosenthal T. Amiodarone and the liver. *An Intern Med* 1985; 102: 411-412.

Travers RL, Hughes GRV. Salicylate hepatotoxicity in systemic lupus erythematosus: a common occurrence?. *Br Med J* 1978; 2: 1532-1533.

Trey C, Lipworth L, Chalmers TC et al. Fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1968; 279: 798-801.

Tygstrup N, Poulsen HE. Post-marketing surveillance of hepatotoxicity. A: Garattini S, ed. *Post-Marketing Surveillance of Drugs*. Milan: Wichting ed, 1987: 77-84.

Vallvé C. El establecimiento de la relación de causalidad. A: Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia. Barcelona, 1987: 130-140.

VanArsdel PP. Allergy and adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 833-845.

Van der Kerkhof PC, Hoefnagels WR, Van Haelst UJ, Mali JW. Methotrexate maintenance therapy and liver damage in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 194-200.

Vanderstigel M, Zafrani ES, Lejonec JL, Schaeffer A, Portos JL. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. *Gastroenterology* 1986; 90: 188-190.

Van Dijke CPH. Postmarketing surveillance: een instrument voor veiligheid?. *Pharm Weekblad* 1987; 122: 139.

Van Steenberghe W, Vanstapel MJ, Desmet V, Van Kerckvoorde L, De Keyzer R, Brijs R et al. Cimetidine-induced liver injury. Report of three cases. *J Hepatol* 1985; 1: 359-368.

Van Tyle JH. Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 343-373.

Van Voorst Vader PC, Houthoff HJ, Eggink HF, Gips CH. Etretinate (Tigason) hepatitis in 2 patients. *Dermatologica* 1984; 168: 41-46.

Vargas Castrillón J, Colina F, Canga F, Solís JA. Hepatopatía inducida por cianamida: estudio evolutivo de un nuevo caso. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10: 87-89.

Vargas V, Hernández-Sánchez JM, Viladoms J et al. Distribución del anticuerpo frente al antígeno de la hepatitis A (anti-VHA) en la población general. *Med Clín (Barc)* 1979; 73: 274-276.

Vázquez JJ. Hepatotoxicidad por cianamida: diversas formas de presentación. A propósito de dos casos. *Rev Clín Esp* 1987; 180: 466-467.

Vázquez Arnedo M, Pastor Fanco A, Bestue Fuster JM. Cimetidina y hepatitis tóxica. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 71: 66-68.

Vázquez Cruz DJ, Nieto Calvet M, Rodríguez Galipienzo JM, Alvarez Fernández F, Serrano Figueras S. Hepatitis aguda tras la administración de tritiozina. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1983; 63: 188-192.

Vázquez Iglesias JL, Capdevila Puerta A, Forteza Vila J. Colestasis aguda tras la administración de cianamida. Aportación de dos casos. *Gastroenterol Hepatol* 1983; 6: 417-420.

Vendrell J, Llach J, Bruix J, Bruguera M, Rodés J. Hepatotoxicidad por sulfonas. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10: 522-524.

- Venning G. Identification of adverse reactions to new drugs.IV: Verification of suspected adverse reactions. Br Med J 1983a; 286: 544-547.
- Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. Br Med J 1983b; 286: 458-460.
- Verhamme M, de Wolf-Peeters C, Van Steenberghe W. Hepatic injury due to glafenine. Report of two cases and review of the literature. Neth J Med 1984; 27: 35-39.
- Verhamme M, Ramboer C, Van De Bruaene P, Inderadjaja N. Cholestatic hepatitis due to an amoxicillin/clavulanic acid preparation. J Hepatol 1989; 9: 260-264.
- Vestal RE. Aging and determinants of hepatic drug clearance. Hepatology 1989; 9: 331-334.
- Walker SR, Lumley CE. The attitudes of general practitioners to monitoring and reporting adverse drug reactions. Pharmaceut Med 1986; 1: 195-198.
- Wardell WM. The drug lag revisited: comparison by therapeutic area of patterns of drugs marketed in the United States and Great Britain from 1972 through 1976. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 499-524.

Wardell WM, May MS, Trimble AG. New drug development by United States pharmaceutical firms. With analyses of trends in acquisition and origin of drug candidates, 19. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 407-417.

Warren JS. Diflunisal-induced cholestatic jaundice. Br Med J 1978; 2: 736-737.

Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. Drugs 1986; 32: 1-11.

Weinstein A, Marlowe S, Korn J, Farouhar F. Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations. Am J Med 1985; 79: 331-337.

Weston CFM, Cooper BT, Davies JD, Levine DF. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. Br Med J 1987; 295: 183.

WHA Resolution 15.41. Official Record. World Health Organization 1962; 118: 18.

WHA Resolution 16.36. Official Record. World Health Organization 1963; 127: 18.

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Adverse
Reaction Terminology. Uppsala (Sweden), 1984.

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Adverse
Reaction Terminology. Uppsala (Sweden), 1989.

Wood LJ, Powell LW. Liver disease. When drugs may be the cause. *Drugs*
1983; 26: 550-553.

Woodhouse KW, Mortimer O, Wiholm BE. Hepatic adverse reactions: the
influence of age. A: Kitani K. Liver and ageing. Amsterdam: Elsevier,
1986: 75-80.

Worster-Drought C. Atophan poisoning. *Br Med J* 1923; 1: 148.

Zafrani ES, Ishak KG, Rudzki C. Cholestatic and hepatocellular injury
associated with erythromycin esters. Report of nine cases. *Dig Dis Sci*
1979; 24: 385-396.

Zerbib A, Soulaymani R, Kourad A, Blanc F, Blayac JP. Bilan des
hépatites médicamenteuses recueillies par le centre régional de
pharmacovigilance du Languedoc-Roussillon. Comunicació a la Reunió de
Centres de Farmacovigilància. França, octubre 1986.

Zimmerman HJ. Clinical and laboratory manifestations of hepatotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1963; 104: 954-987.

Zimmerman HJ. Aspirin-induced hepatic injury. *Ann Intern Med* 1974; 80: 74-76.

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

Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Drugs* 1978b; 16: 25-45.

Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analysis of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982; 2: 591-597.

Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol* 1987; 1: 112-160.

Zimmerman HJ, Lewis JH, Ishak KG, Maddrey WC. Tcrynafen-associated hepatic injury: analysis of 340 cases. *Hepatology* 1984; 4: 315-322.

ANNEX 1. La tarjeta groga

ANNEX 2. Protocol del seguiment de les reac-
cions adverses hepàtiques

PROVES DIAGNÒSTIQUES (ECO, TAC, colangiografia, etc)BIÒPSIAEXCLUSIÓ D'ALTRES CAUSES

- Infeccions víriques
 - Hepatitis A, B
 - SIDA
 - Mononeucleosi infecciosa
 - Altres
- Infeccions bacterianes
 - Sepsis
- Parasitosi
- Malalties hepàtiques
 - Subjacents
 - Antecedents hepatitis tòxica
 - Altres malalties hepàtiques
- Antecedents d'intervencions quirúrgiques
 - Anestèsics
- Antecedents d'exploracions radiològiques
 - Pielografia
 - Angiografia
 - Altres

- Hipotensió
- Insuficiència cardíaca
- Malalties neoplàstiques (Hodgkin)
- Embaràs
- Tatuatges
- Transfusions
- Tòxics
 - Tòxics laborals (paraquat, coles, etc)
 - Hàbits alcohòlics
 - drogaadicció (inhalació coles, etc)

ALTRES OBSERVACIONS

- Nº TG
- Algorítme
- Altres

PROCEDÈNCIA

- Hospital
- Assistència primària
- Publicació
 - Hospital
 - Assistència primària



UNIVERSITAT AUTÒNOMA
DE BARCELONA
BIBLIOTECA

REG. 900227

SIG. _____
REF. 125

