

mentalmente intramuscular e intravenosa.

Evolución

La duración del hipo fue menor de 48 horas (agudo o incidental) en 44 (30%) de los casos, entre 48 horas y un mes (persistente) en 57 (40%) y mayor de 30 días (intratable) en 5 (3,5%). Se desconocía la evolución en 37 casos. La duración más larga fue de un año, en un paciente en el que no se había retirado la carbamazepina, remitiendo el cuadro al suspender el medicamento.

El periodo de tiempo desde que se retira la medicación sospechosa de producir el hipo y la desaparición de éste fue de menos de 24 horas en 52 (31%), al día siguiente de la retirada en 24 (14%), entre 2 y 7 días en 27 (16%), entre 8 y 30 días en 5 y más de 30 días en uno.

El hipo es por tanto una reacción adversa que se notifica con una

frecuencia muy baja, es un proceso benigno, aunque molesto. Se notifica predominantemente en varones adultos y ancianos.

En España destacan los 24 casos notificados con Inzitan®, 28 en total con dexametasona y los 19 casos con betametasona, porque con el resto de principios activos no hay más de 5 casos notificados por principio activo.

Se trata de una posible reacción adversa, que no está recogida en la ficha técnica española de ninguno de los medicamentos con los que se han notificado 3 o más casos (dexametasona, betametasona, tramadol, diclofenaco, amoxicilina-clavulánico, midazolam, aripiprazol, metronidazol y gentamicina), así que sigue siendo necesario notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia todos los casos de hipo que se sospechen producidos por medicamentos.

Bibliografía

1. Capponi M Accatino L, Gonzalez-Hernandez J. Hipo o singulto: fisiopatología y enfrentamiento del paciente. *Revista Memoriza.com* 2010;6:25-31
2. Lembo AJ. Overview of hiccups. *UpToDate*. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hiccups>
3. Wilkes G. Hiccups. <http://emedicine.medscape.com/article/775746-overview>
4. Martinez Rey C, Villamil Cajoto I. Hipo (singultus): revisión de 24 casos. *Rev Med Chile* 2007;135:1132-1138
5. Giudice M. Drugs may induce hiccups in rare cases. *Can Pharm J (Ott.)*. 2007;140(2):124-6
6. Rudy E. Rare adverbs drug reactions: drug-induced hiccups. *Drug Therapy Topics* 2004;33(2):12-13
7. Bagheri H Cismondo S, Montastruc JL. Hoquet d'origine médicamenteuse: enquête à partir de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Thérapie* 1999;54:35-9

Alteraciones hepáticas agudas por medicamentos: diagnóstico y pronóstico

2

Los medicamentos pueden causar cualquier tipo de alteración hepática, desde las lesiones hepáticas agudas a las crónicas, las lesiones neoplásicas y las vasculares, como la enfermedad veno-oclusiva o el síndrome de Budd-Chiari. Pero además, un paciente con daño hepático previo puede presentar también daño hepático por medicamentos. No hay hallazgos específicos, ni pruebas de laboratorio que permitan confirmar definitivamente que un medicamento, planta o suplemento alimenticio concreto sea la causa de un daño hepático¹.

El diagnóstico de una lesión hepática por medicamentos es realmente difícil, pero de especial trascendencia, ya que la sospecha diagnóstica precoz, su clasificación, la evaluación de la gravedad, la retirada del medicamento y la derivación del paciente al servicio de atención pertinente pueden tener repercusión sobre su pronóstico.

El incremento del consumo de medicamentos ilegales, plantas medicinales, suplementos alimenticios y sustancias alternativas ha hecho que este tipo de productos hayan

escalado puestos en las listas de agentes causales de hepatotoxicidad^{2,3} y deben ser tenidos en cuenta en los juicios clínicos de las alteraciones hepáticas, junto a los medicamentos convencionales, por lo que es imprescindible realizar una historia exhaustiva de la exposición a fármacos y otras sustancias, que incluya las fechas exactas, los nombres y composición de los productos y las dosis. En los casos más graves sería adecuado que en los hospitales estuviera prevista la recogida de muestras de los envases de productos alternativos, para posibles estudios posteriores.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS AGUDAS

La clasificación de la lesión aguda hepática producida por medicamentos ha sido revisada recientemente¹, con pequeñas modificaciones respecto a la inicial, propuesta en los años 90⁴. Se realiza en función de dos parámetros analíticos, la glutamil piruvato transpeptidasa (GPT o ALT) y la fosfatasa alcalina (FA). Se clasifican dependiendo del nivel de elevación del valor observado sobre el límite superior de la normalidad

(LSN) del laboratorio del centro. Como se recoge en la Tabla 1, los pacientes quedarían clasificados en uno de los tres patrones de lesión hepática aguda, cada uno con criterios de gravedad, periodos de latencia respecto al agente causal, evolución y pronóstico diferentes. Es conveniente hacer la clasificación con las primeras determinaciones, aunque no es imposible que un paciente que inicia el cuadro con un patrón de hepatitis evolucione a un patrón de coléstatas. En ausencia de valores de GPT o de FA se ha propuesto utilizar la GOT y la GGT para clasificar a los pacientes, aunque esta práctica tiene inconvenientes¹.

Hepatitis

El patrón de hepatitis suele estar reflejando un daño hepatocelular o citolítico. Puede ser un hallazgo de laboratorio y cursar sin síntomas o bien debutar con clínica de hepatitis aguda, astenia, dolor abdominal o fiebre. Dependiendo del nivel de bilirrubina puede aparecer ictericia o coluria. Este tipo de daño hepático agudo suele evolucionar en pocas semanas, una vez que se retira el

agente causal. Excepto para las hepatitis por paracetamol, el grado de elevación de la GPT no indica el pronóstico ni la gravedad.

En ocasiones el grado de afectación histológica es mayor que el que sugieren los datos de laboratorio. El nivel de bilirrubina es un factor de mal pronóstico en una hepatitis aguda por medicamentos, ya que elevaciones de bilirrubina mayores de 2 veces por encima del LSN (en ausencia de obstrucción o de Síndrome de Gilbert) se asocia a una mortalidad del 10%.

Coléctasis

Este patrón suele reflejar daño en los canalículos o en los ductos. El paciente puede presentar dolor abdominal y fiebre, como si tuviera una obstrucción biliar aguda o presentar una ictericia crónica con prurito. A diferencia de los cuadros de hepatitis, no evoluciona a fallo hepático, pero su letalidad a largo plazo podría ser similar a la de las lesiones hepáticas agudas con patrón hepatocelular. Pueden evolucionar a cuadros crónicos de ductopenia e incluso a cirrosis, aunque es una complicación muy poco frecuente. A diferencia del patrón de hepatitis, los cuadros colestásicos pueden tardar meses en resolverse.

Mixtas

Presentan un cuadro intermedio, con menor letalidad que los patrones hepatocelular y de coléctasis. En la mayoría de los estudios se agrupan con las colestásicas porque los medicamentos que producen cuadros colestásicos también suelen producir cuadros mixtos.

FALLO HEPÁTICO AGUDO

De los tres patrones de lesión hepática aguda las hepatitis son las

que con mayor frecuencia se asocian a fallo hepático agudo, es decir, coagulopatía (INR > 1,5) con encefalopatía que ocurre en las primeras 26 semanas desde el inicio de los síntomas, en ausencia de cirrosis preexistente. Se considera fulminante si se produce en las 2 primeras semanas desde el inicio de la ictericia^{1,5}. La presencia de estos signos obliga a plantear la posibilidad de trasplante.

Comparado con otros tipos de enfermedad hepática, el daño hepatocelular inducido por medicamentos tiene un riesgo mayor de evolucionar a fallo fulminante agudo⁶.

En una serie recogida durante 16 años, en un hospital español, que incluyó 21 pacientes con fallo hepático fulminante agudo que requirieron trasplante hepático, en el 47,6% de los casos no se pudo determinar la causa. Se consideró de causa infecciosa en el 23,8% de los casos, toxicidad en el 23,8%, había además un caso de enfermedad autoinmune y un Síndrome de Budd-Chiari⁷.

Para algunos autores, en este tipo de daño hepático debe ser una aproximación epidemiológica, como la que se utiliza en el estudio de los trasplantes por fallo hepático agudo, la que proporcione información relevante sobre la causalidad de los medicamentos⁸.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La información epidemiológica disponible en España deriva del estudio prospectivo de las enfermedades hepáticas agudas graves, de base poblacional, realizado en el área de Barcelona entre enero de 1993 y diciembre de 1998, en pacientes mayores de 14 años⁶. Definieron día índice de la enfermedad como el día del primer síntoma de enfermedad hepática, que se estableció como el inicio de la fiebre o del dolor abdominal o de debilidad importante o de erupción cutánea y/o prurito, que precedieran a la ictericia. Si no había habido ninguno de estos síntomas consideraron fecha índice la del inicio de la ictericia o de la coluria. Consideraron una secuencia temporal compatible cuando había una exposición a una sustancia en los 15 días previos al día índice si se trataba de un patrón de daño hepatocelular y en los 30 días previos si se trataba de un patrón colestásico o mixto⁴. Se recogieron 360 casos para evaluación. En el 68% de los casos encontraron una causa del daño hepático o cumplían algún criterio que les excluía para el

objetivo del estudio, que era evaluar las enfermedades hepáticas agudas graves producidas por medicamentos. En 107 casos no había una causa conocida y por tanto potencialmente podían estar causados por medicamentos, el 30% de todos los casos iniciales. Sólo en 4 casos no había exposición a ningún medicamento en el periodo previo definido antes del día índice. Es decir, en cerca de 1 de cada tres enfermedades hepáticas agudas graves no se encuentra una causa y por tanto pueden estar producidas por medicamentos. La incidencia, una vez excluidas las causas infecciosas, obstructivas, metabólicas o tóxicas es de 7,4 por millón de habitantes y año y la mortalidad de 0,8 por millón de personas-año. La letalidad fue del 11,9%. No encontraron diferencias en la letalidad entre los casos con patrón de daño hepatocelular y los colestásicos, las curvas de supervivencia a 6 meses no diferían; sin embargo, la causa inmediata de la muerte en los pacientes con daño hepatocelular fue el fallo hepático mientras que las causas de muerte en los casos con daño colestásico fueron otras enfermedades concomitantes⁶.

LA EVALUACIÓN INDIVIDUAL DE CAUSALIDAD

Existen distintos métodos para evaluar la causalidad de los medicamentos a los que ha estado expuesto el paciente y en la web [LiverTox](#)⁹ se encuentra un resumen de todos ellos. Todos los métodos suelen clasificar el papel causal de los medicamentos por graduación de verosimilitud¹.

El único criterio que se considera "definitivo" sería una reexposición positiva. Esta situación no se suele dar, salvo accidente, ya que se trata de cuadros graves potencialmente mortales.

El siguiente grado sería "probable", es decir si se han descartado las causas conocidas de hepatopatías: víricas, obstrucción biliar, autoinmunes, bajo gasto, metabólicas y tóxicas. En la tabla 2 se resumen las pruebas que ayudan a descartar las causas más probables.

En el resto de situaciones se considerará "posible" e incluso "improbable".

Se considera que se puede excluir el medicamento como agente causal en dos circunstancias:

- 1.- Que la secuencia temporal sea

Tabla 1. Clasificación de las alteraciones hepáticas agudas¹

Patrón	Criterios diagnósticos
Hepatitis	GPT/LSN ≥ 3 y (GPT/LSN)/(FA/LSN) ≥ 5
Coléctasis	FA/LSN ≥ 2 y (GPT/LSN)/(FA/LSN) ≤ 2
Mixta	GPT/LSN ≥ 3 y FA/LSN ≥ 2 y (GPT/LSN)/(FA/LSN) > 2 a ≤ 5
Alteración de enzimas hepáticas	GPT/LSN < 3 o FA/LSN < 2

GPT: glutamil transpeptidasa. LSN: límite superior de la normalidad. FA: fosfatasa alcalina

incompatible, es decir:

- La administración del medicamento es posterior al inicio del daño hepático.
- El diagnóstico de las anomalías hepáticas se produzca 15 días después de haber terminado de recibir el medicamento si se trata de un cuadro citolítico o de un mes si se trata de un cuadro colestásico.

2.- Si se prueba una causa no medicamentosa.

DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Los ensayos clínicos son capaces de detectar los cuadros de alteración de enzimas hepáticos, pero rara vez se observan casos de hepatitis o de coléstatas, porque el número de pacientes expuestos al medicamento antes de su autorización no suele proporcionar suficiente poder estadístico para detectarlas. Por tanto, cuando se autoriza un medicamento habitualmente lo único que se conoce es la frecuencia con la que se producen alteraciones de enzimas hepáticos. Esta información es bastante sensible para determinar si un medicamento puede producir alteraciones hepáticas pero es poco específica. Que no se haya descrito no garantiza que no pueda producir cuadros más graves y que se produzcan elevaciones de enzimas no siempre significa que originen cuadros de hepatitis o de coléstatas¹.

Una vez comercializado, la información sobre las alteraciones hepáticas se obtiene de la notificación espontánea de sospechas de RAM, de los registros de hepatotoxicidad y de los estudios epidemiológicos. Las fichas técnicas de los medicamentos se van actualizando conforme se obtiene más información. Cuando a través de cualquiera de estos medios se detecta este posible riesgo es importante confirmarlo, cuantificarlo y evaluar de nuevo si la relación beneficio/riesgo del medicamento sigue siendo favorable, especialmente en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles. La alteración hepática es una de las causas principales de retirada de medicamentos del mercado⁵.

Por tanto, el peso en la evaluación individual de causalidad que tiene

Tabla 2. Pruebas que ayudan a descartar algunas de las causas de lesiones hepáticas¹.

Causas alternativas	Pruebas diagnósticas
Alcohol	Transaminasas < 300 U/L con GOT:GPT > 2:1
Hepatitis autoinmune	Ac antimúsculo liso, Ac antinucleares, Ac antimicrosomales hepáticos renales, Ac antimitocondriales (cirrosis biliar primaria)
Trastorno biliar	ECO, CPRE, RM
Hemodinámicos	
<i>Budd-Chiari</i>	Doppler
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	Ecocardiograma
<i>Isquemia/hipoxia</i>	Aminotransferasas > 1000 U/L y aumento de lactato deshidrogenasa
<i>Trombosis de la vena porta</i>	Doppler
<i>Enfermedad veno-oclusiva</i>	Biopsia
Trastornos genéticos/metabólicos	
<i>Déficit de α1-antitripsina</i>	Ausencia de α 1-globulina en suero, electroforesis, disminución en suero de α 1-antitripsina
<i>Hemocromatosis</i>	Elevación de la saturación de hierro, elevación de ferritina
<i>Enfermedad de Wilson</i>	Elevación del cobre sérico y urinario, disminución de la ceruloplasmina en suero
Sepsis	
Cultivos sanguíneos	
Hepatitis vírica	
<i>Hepatitis A</i>	Ac Hepatitis A IgM
<i>Hepatitis B</i>	Antígeno de superficie Hepatitis B Ac Hepatitis B core IgM
<i>Hepatitis C</i>	Ac Hepatitis C PCR Cuantitativa de RNA Hepatitis C

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. RM: Resonancia magnética. Ac: anticuerpo.

el conocimiento de que el medicamento produce o no alteraciones hepáticas es distinto si se trata de un medicamento que está recién comercializado o se ha administrado a pocos pacientes, que si se trata de un medicamento que lleva mucho tiempo y se ha utilizado en muchas personas.

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA EN MADRID

En el Centro de Farmacovigilancia en 2012 se recibieron 150 notificaciones espontáneas de cuadros de alteraciones hepáticas graves (consulta estandarizada de MedDRA hepatopatía grave por medicamentos y criterio de gravedad de la Unión Europea), el mismo número de casos que se habían recibido hasta 2005. Hasta el 31 de julio de 2013 ya se han recibido 100 casos. En total, desde el inicio del programa en 1992 se han recibido 785 casos notificados espontáneamente.

La mitad de los casos ocurrieron en varones, el 56% en adultos, 32,5% en ancianos y 76 (9,7%) en niños, con un rango de edad de 33 días a 100 años.

En la tabla 3 se recogen los principios activos con los que más notificaciones espontáneas se han recibido. En la tercera columna

aparece el total de notificaciones recibidas con cada uno de ellos y el porcentaje de hepatopatías graves para cada principio activo y en la cuarta si el medicamento está recogido en la Lista unificada del trabajo colaborativo internacional⁵ y si no está en esta lista, si aparece recogido en la ficha técnica del medicamento.

La amoxicilina-ácido clavulánico es el medicamento con el que más casos se notifican en Madrid, esto es similar a lo observado en el Registro Español de Hepatopatías⁵. En el 30% de las notificaciones hay al menos un antibiótico como medicamento sospechoso, en el 13% un antineoplásico, en el 11% un inmunosupresor, en el 10% paracetamol, en el 8% un AINE, 6% una estatina, 5% un antiviral, 5% un antiepiléptico y 5% un inhibidor de la bomba de protones.

En 556 (71%) casos figura el término de alto nivel "Lesión hepatocelular y hepatitis", "Coléstatas e ictericia" en 208 (26,5 %), "Insuficiencia hepática y trastornos asociados" en 56 (7,1 %), "Fiebre" en 20 (2,5%), "Erupción" en 12 (1,4%), "Encefalopatía tóxica o metabólica" en 9 (1,1%).

En el momento de la notificación 480 (61,1%) se habían recuperado, 80 (10,2%) estaban en recupe-

ración, 76 (9,7%) no se habían recuperado, 41 (5,2%) fallecieron por la RAM, 18 (2,1%) se recuperaron con secuelas y en 90 (11,5%) el notificador desconocía el desenlace. Figuran 8 tratamientos quirúrgicos como tratamiento de la RAM.

En 30 (3,8%) notificaciones figuraba como sospechosa una sustancia que no era un medicamento convencional; son plantas medicinales, suplementos

alimenticios o medicamentos ilegales.

De los 785 casos 680 han sido notificados directamente al Centro por profesionales sanitarios, 89 fueron enviados por profesionales que trabajan fuera de los hospitales. En 106 notificaciones espontáneas además, el caso se detectó mediante programas de farmacovigilancia intrahospitalaria

de señales de laboratorio alertantes de posible RAM y se recogió información adicional.

En el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se han recibido 7 o más notificaciones espontáneas con once medicamentos que no figuran en la Lista unificada del trabajo de colaboración internacional⁵ y en los que esta información no está recogida en sus fichas técnicas.

Por tanto, la notificación espontánea aporta información de seguridad que es complementaria y adicional a la información recogida en los registros de hepatopatía y en los estudios epidemiológicos de lesiones hepáticas causadas por medicamentos.

Para que esta información sea completamente útil es necesario que al menos se notifiquen todos los casos graves, se aporte la información que permita clasificarlos uniformemente (GPT, FA y bilirrubina), conste qué causas alternativas se han descartado (ECO, serologías...), la clínica que ha presentado el paciente (fiebre, dolor abdominal, ictericia, erupción...) y la evolución y desenlace de la reacción.

Tabla 3. Notificaciones espontáneas de "Trastornos hepáticos relacionados con fármacos-sólo reacciones graves" en la Comunidad de Madrid, frecuencia y porcentaje respecto al total de casos notificados con cada medicamento

Principio Activo	Hepatopatía grave	Total notificaciones N %	Lista Unificada ⁵ / Ficha técnica
AMOXICILINA-CLAVULANICO	76	584 (13,0)	SI
PARACETAMOL	76	564 (13,5)	SI
METOTREXATO	42	155 (27,1)	NO/SI
ISONIAZIDA	37	96 (38,5)	SI
ATORVASTATINA	32	232 (13,8)	SI
ENOXAPARINA	28	230 (12,2)	NO/SI
DEKXETOPROFENO	23	187 (12,3)	NO/SI
FENITOINA	22	113 (19,5)	SI
METAMIZOL	22	416 (5,3)	NO/NO
PANTOPRAZOL	21	78 (26,9)	NO/SI
LEVOFLOXACINO	21	395 (5,3)	SI
RIFAMPICINA	20	67 (29,9)	SI
CITARABINA	20	59 (33,9)	NO/SI
IBUPROFENO	17	486 (3,5)	SI
PIRIDOXINA ¹	17	112 (15,2)	NO
VINCRISTINA	15	53 (28,3)	NO/SI
PIRAZINAMIDA	15	36 (41,7)	SI
CIPROFLOXACINO	15	240 (6,3)	SI
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	13	99 (13,1)	NO/NO
VORICONAZOL	13	44 (29,5)	NO/SI
OMEPRAZOL	12	234 (5,1)	SI
ETOPOSIDO	12	56 (21,4)	NO/NO
CEFTRIAXONA	12	56 (21,4)	NO/NO ³
CLARITROMICINA	11	132 (8,3)	NO/SI
SIMVASTATINA	11	224 (4,9)	SI
DAUNORUBICINA	10	21 (47,6)	NO/NO ⁴
LAMIVUDINA	10	89 (11,2)	NO/SI
AZATIOPRINA	10	110 (9,1)	SI
IMATINIB	10	50 (20,0)	NO/SI
LINEZOLID	10	56 (17,9)	NO/NO
CICLOFOSFAMIDA	10	100 (10,0)	SI
TRAMADOL ²	9	335 (2,7)	NO/NO
VALPROICO ACIDO	9	85 (10,6)	SI
CLORPROMAZINA	8	15 (53,3)	NO/SI
TENOFOVIR	8	82 (9,8)	NO/SI
EFAVIRENZ	8	42 (19,0)	NO/SI
ETAMBUTOL	8	26 (30,8)	NO/NO
HALOPERIDOL	8	49 (16,3)	NO/SI
METOCLOPRAMIDA	7	56 (12,5)	NO/NO
RANITIDINA	7	105 (6,7)	SI
ERITROMICINA	7	53 (13,2)	SI
MEROPENEM	7	52 (13,5)	NO/SI
DRONEDARONA	7	31 (22,6)	NO/SI
CEFTAZIDIMA	7	14 (50,0)	NO/NO
CEFAZOLINA	7	12 (58,3)	NO/SI
FENTANILO	7	99 (7,1)	NO/NO
AAS	7	258 (2,7)	SI
VANCOMICINA	7	84 (8,3)	NO/NO
FUROSEMIDA	7	123 (5,7)	NO/SI
AMOXICILINA	6	285 (2,1)	SI

Ficha técnica: Se considera que consta en ficha técnica si está recogido que produce elevaciones de enzimas hepáticas >3 LSN, hepatitis, lesión hepatocelular o hepatitis colestásica.¹No en todos los casos asociado con isoniazida. ² No en todos los casos asociado con paracetamol. ³ Sólo se recogen cálculos biliares. ⁴ Sólo se recoge enfermedad venooclusiva.

Bibliografía

- 1.-Abboud G. Drug-Induced Liver Injury. Drug Safety 2007; 30 (4): 277-294
- 2.-García-Cortés M et al. Liver injury induced by "natural remedies": an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 688-695.
- 3.-Teschke R. et al. Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. World J Gastroenterol 2013; 19(19): 2864-2882
- 4.-International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disease. J Hepatol 1990; 11:272-276
- 5.-Suzuki A. Drugs Associated with Hepatotoxicity and their Reporting Frequency of Liver Adverse Events in VigiBase Unified List Based on International Collaborative Work. Drug Saf 2010; 33 (6): 503-522
- 6.-Ibáñez L. et al. Prospective surveillance of acute liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. Journal of Hepatology 2002; 37: 592-600
- 7.-Gómez Cabeza de Vaca V et al. Liver Transplantation due to fulminant hepatic failure. Transplantation proceedings 2012; 44:2076-2077
- 8.-Gulmez SE, et al. Causality of drug involved in acute liver failure leading to transplantation: Results from de study of acute liver transplant (SALT). Drug Safety 2013. DOI 10.1007/s40264-013-0071-5.
- 9.- <http://livertox.nlm.nih.gov/index.html>