

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 3 N° 1

Abril 1.995

Indice

1.- HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FARMACOS.

2.- GINECOMASTIA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.

1.- HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FARMACOS.

INTRODUCCION

A pesar que las reacciones adversas hepáticas representan menos de un 6% de las comunicadas a través del sistema de notificación espontánea, su interés está determinado por la gravedad que muchas veces conllevan y por la dificultad que entraña establecer un diagnóstico diferencial con otras etiologías.

De esta manera se estima que un 10% de los ingresos hospitalarios motivados por hepatitis aguda son secundarios a la administración de medicamentos, que un 14.7% de las reacciones mortales son de etiología hepática y que un 25%

de los casos de insuficiencia hepática fulminante son de origen farmacológico.

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos pueden simular todo tipo de hepatopatías y resultan, tanto clínica como histológicamente, indistinguibles de las lesiones producidas por otras causas. No es fácil pues, establecer la relación causal entre la administración de un medicamento y la lesión hepática subsecuente, teniendo en cuenta además que dichas reacciones pueden acompañarse de manifestaciones sistémicas y que aparecen días, semanas o incluso meses después de iniciado el tratamiento.

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

PATOGENESIS

Se han descrito dos mecanismos principales de hepatotoxicidad inducida por medicamentos, sin embargo un mismo principio activo puede producir alteración hepática por cualquiera de ellos:

- **Tóxico directo:** son dosis-dependientes, el responsable de la reacción suele ser un metabolito del fármaco generado por el sistema microsomal del citocromo P-450 y es frecuente que la toxicidad hepática se ponga de manifiesto en los estudios preclínicos realizados en animales. Histológicamente se manifiestan en forma de necrosis centrilobulillar, esteatosis o colestasis.

- **Idiosincrásico:** las reacciones que se producen por este mecanismo son raras e impredecibles y no dependen de la dosis administrada del medicamento. Pueden dar lugar a necrosis celular, colestasis, lesiones granulomatosas o lesiones típicas de hepatitis crónica activa.

Las reacciones idiosincrásicas se dividen a su vez en reacciones de hipersensibilidad y en reacciones idiosincrásicas mediadas por metabolitos.

Las reacciones de hipersensibilidad suelen aparecer durante las primeras cinco semanas de tratamiento, o casi inmediatamente tras una reexposición, y pueden acompañarse de manifestaciones sistémicas (erupciones cutáneas, fiebre, artritis, anemia hemolítica o eosinofilia).

Por el contrario, las reacciones idiosincrásicas mediadas por metabolitos aparecen semanas o meses después de la exposición al medicamento, y no suelen acompañarse de sintomatología sistémica. Si existe reexposición vuelve a producirse la reacción ya que su aparición depende de la producción de metabolitos tóxicos en ciertos individuos predispuestos genéticamente o en ciertas situaciones.

CLASIFICACION CLINICA

Desde el punto de vista clínico se dividen en reacciones agudas y crónicas. Las agudas pueden ser a su vez citotóxicas (desde ligeras elevaciones de los enzimas hepáticos a cuadros de necrosis hepática), colestásicas (predomina la ictericia y, analíticamente, un aumento de fosfatasa alcalina) y mixtas (existen signos de citolisis y de colestasis).

Un mismo medicamento puede producir hepatotoxicidad de cualquiera de estos tres tipos. La aparición de ictericia también es variable y depende del grado de afectación del parénquima hepático y del sistema biliar. Un cuadro de ictericia asociado a una lesión citotóxica tiene una tasa de mortalidad superior al 10%, sin embargo en raras ocasiones un cuadro colestásico tiene un desenlace mortal.

Las reacciones hepáticas agudas evolucionan bien una vez retirado el tratamiento aunque la recuperación puede ser lenta, como ocurre en el caso de hepatotoxicidad inducida

por halotano o ketoconazol.

Las reacciones hepáticas crónicas se manifiestan en forma de hepatitis crónica, colestasis crónica intrahepática, esteatosis crónica, cirrosis, fosfolipidosis, síndromes vasculares y tumores hepáticos. En estos casos es difícil también establecer el diagnóstico diferencial debido a la naturaleza crónica del cuadro y a la inespecificidad de los hallazgos histopatológicos.

FARMACOS MAS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ADVERSAS HEPATICAS

Numerosos principios activos pueden dar lugar a elevaciones de los enzimas hepáticos que no llegan a tener repercusión clínica. Sin embargo, fármacos como la amiodarona, isoniazida o ciclosporina producen hepatitis y/o ictericia en más de un 1% de los pacientes tratados.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en las reacciones hepáticas son los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos, anticonvulsivantes, hormonas sexuales, antimicrobianos, cardiovasculares y psicotrópicos.

A continuación se resume el análisis realizado por el Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha, sobre las notificaciones de hepatotoxicidad incluidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hasta marzo de 1994. Como puede observarse los grupos farmacológicos más notificados coinciden con los datos existentes en la literatura médica.

En este análisis se seleccionaron las notificaciones que contenían alguno de los términos preferentes del diccionario de reacciones adversas de la OMS que definen "per se" algún tipo de lesión hepática, así como aquellas que incluyesen el término hiperbilirrubinemia o ictericia y, además, aumento de transaminasas hepáticas o de fosfatasa alcalina.

Como resultado se obtuvieron 395 sospechas de reacciones adversas con afectación hepática. Fueron leves un 11.9%, moderadas el 71.1%, graves el 13.9% y mortales un 2.8%. Un 54.2% correspondieron a mujeres y un 45.6% a hombres, siendo más frecuentes en sujetos mayores de 64 años.

Un 46.3% de las reacciones fueron clasificadas como colestásicas o mixtas y un 53.7% como hepatocelulares. Un 15.8% de las colestásicas y mixtas fueron graves o mortales frente a un 17.5% de las hepatotóxicas ($p < 0.05$). En un 79% de los casos la reacción adversa sospechada era ya conocida en la literatura médica.

El número de notificaciones por grupos farmacológicos figura en la **tabla 1**. En dicha tabla se describen además del número de notificaciones, el tipo de toxicidad y su gravedad. Varios fármacos pueden ser sospechosos en una notificación.

Tabla 1.- Reacciones adversas hepáticas incluidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hasta marzo de 1994. (Tabla modificada del Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. Vol 5 n° 2, 1994.)

GRUPO	TOXICIDAD		GRAVEDAD				TOTAL
	CH	C-M	Lev	Mod	Grav	Mort	
AINES	39	53	6	65	16	5	92
- Droxicam	13	34	2	36	8	1	47
- Piroxicam	4	4	2	4	1	1	8
- Bendazaco	7	---	1	5	---	1	7
TUBERCULOSTATICOS	38	22	1	52	4	3	60
- Isoniacida	23	12	---	31	3	1	35
- Rifampicina	8	7	1	12	1	1	15
MACROLIDOS	12	19	4	26	1	---	31
ANTIDEPRESIVOS	13	8	6	14	1	---	21
- Amineptina	7	3	1	9	---	---	10
ANTIEPILEPTICOS	14	7	---	14	7	---	21
ANALGESICOS	14	5	---	7	10	1	19
- Cincofeno	10	1	---	---	9	1	11
HORMONAS SEXUALES Y DERIVADOS	11	7	1	15	2	---	18
ANTIFUNGICOS	9	8	1	13	1	2	17
- Ketoconazol	8	5	1	---	1	---	13
HIPOLIPEMIANTES	12	2	5	7	2	---	14
NEUROLEPTICOS	4	9	1	11	1	---	13
BETALACTAMICOS	7	5	3	8	---	1	12
- Amoxicilina	3	3	2	4	---	---	6
ANTIARRITMICOS	4	4	1	6	1	---	8
OTROS FARMACOS	69	75	23	100	12	9	144
TOTAL	246	224	52	338	58	21	470

HC = Lesión hepatocelular; C-M = Lesión tipo colostático y mixto.
 Lev = Leve; Mod = Moderada; Grav = Grave; Mort = Mortal.

Antiinflamatorios no esteroideos: Las reacciones adversas hepáticas graves de los AINEs son raras e impredecibles y se producen en la mayoría de los casos por un mecanismo idiosincrásico. El potencial hepatotóxico no parece ser el mismo para todos los AINEs. Los datos de la literatura sugieren que sulindaco y fenbufeno, y en menor grado fenilbutazona, diclofenaco y piroxicam serían los más hepatotóxicos.

Los AINEs es el grupo farmacológico para el que se comunicaron mayor número de sospechas de reacciones adversas hepáticas, representando el droxicam la mitad de los casos notificados. Los datos originados a partir de tarjetas amarillas sobre hepatotoxicidad por droxicam han servido para establecer el inadecuado balance beneficio/riesgo de este compuesto que acaba de ser retirado del mercado.

Tuberculostáticos: Todos los fármacos de este grupo, a excepción de la estreptomina, pueden ser hepatotóxicos.

Aproximadamente un 10-20% de los pacientes tratados con isoniacida presentan elevaciones de los enzimas hepáticos durante los primeros meses de tratamiento, que se normalizan una vez suspendida la medicación. Dicha reacción es más frecuente en pacientes mayores de 35 años y en aquellos que reciben rifampicina concomitantemente.

Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos ya que de las 35 notificaciones de isoniacida, en 11 aparece también la rifampicina como fármaco sospechoso.

Antibióticos: Pueden producir hepatitis citotóxica (isoniacida), colestasis intrahepática (macrólidos, penicilinas y ácido clavulánico), hepatitis mixtas (sulfonamidas), esteatosis microvesicular (tetraciclinas) y hepatitis crónica activa (nitrofurantoina).

De los 6 casos de hepatotoxicidad relacionados con amoxicilina, 5 de ellos corresponden a asociaciones con ácido clavulánico. Ello concuerda con los datos de la literatura.

tura, que indican la posibilidad de aparición de hepatitis colestásica o mixta en sujetos tratados con esta combinación.

Antidepresivos: Las reacciones hepáticas son raras y transitorias. Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden producir reacciones hepáticas. Son poco frecuentes y transitorias y se manifiestan en forma de colestasis.

Entre los antidepresivos destaca la amineptina como responsable en casi la mitad de las notificaciones. Los datos de la literatura indican que la amineptina produce hepatitis colestásica y que su incidencia es mayor que con el resto de antidepresivos.

Anticonvulsivantes: Hasta un 40% de los pacientes tratados con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona presentan durante los primeros meses de tratamiento elevaciones de los enzimas hepáticos que, aunque suelen ser asintomáticas, pueden acompañarse de manifestaciones sistémicas del tipo erupción cutánea y fiebre.

En cuanto a la hepatotoxicidad del valproato hay que distinguir entre el aumento pasajero de enzimas hepáticas y la lesión hepática celular grave, con frecuencia mortal. Esta última es más frecuente en niños menores de dos años que están recibiendo ácido valproico concomitantemente con otros fármacos anticonvulsivantes.

Analgésicos: Entre los analgésicos destacan los 11 casos (10 graves y 1 mortal) de hepatotoxicidad relacionada con cincofeno, que sirvieron de argumento para la retirada de este principio activo en España.

Antifúngicos: La griseofulvina puede originar colestasis y el ketoconazol lesiones hepatocelulares que pueden ir desde simples elevaciones de transaminasas o fosfatasa alcalina, hasta necrosis hepática aguda. Las reacciones hepáticas por ketoconazol suelen ser reversibles y más frecuentes en pacientes que reciben este principio activo durante largos períodos de tiempo, tienen historia previa de reacciones hepáticas o antecedentes de consumo alcohólico, pertenecen al sexo femenino y/o son ancianos.

Hormonas sexuales: La administración de anticonceptivos orales que combinan estrógenos y gestágenos produce moderadas elevaciones de los enzimas hepáticos. Una pequeña proporción de mujeres desarrolla colestasis intrahepática al cabo de las semanas o meses de tomar la medicación que revierte al suspender el tratamiento. Los dos componentes esteroideos parecen actuar de forma sinérgica sobre la función hepática, aunque el responsable primario parece ser el estrógeno.

Otras alteraciones hepáticas son oclusión de las venas hepáticas, peliosis hepática y dilatación periférica de los sinusoides.

Fármacos cardiovasculares: El tratamiento con amiodarona

se acompaña en el 15-50% de los casos de ligeras elevaciones de los enzimas hepáticos que se mantienen estables o incluso descienden una vez retirada la medicación. Dichas elevaciones son dosis-dependientes y se producen por un mecanismo hepatotóxico directo.

La mayor parte de los sujetos que reciben tratamientos prolongados presentan una fosfolipidosis, que no se acompaña de afectación hepática clínicamente detectable.

También están descritas reacciones hepáticas con la utilización de β -bloqueantes, calcio antagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y la quinidina.

Anestésicos: El halotano se ha visto involucrado en casos de necrosis hepática grave en un número reducido de sujetos, muchos de los cuales ya habían sufrido exposiciones previas a este agente. La imposibilidad de inducir de forma fiable lesiones hepáticas similares en animales, la rareza de la afectación en seres humanos y la demora en la aparición de la lesión hepática sugieren que el halotano es un agente sensibilizante. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad sólo se detectan en el 25% de los casos.

RECOMENDACIONES PARA NOTIFICAR REACCIONES ADVERSAS HEPATICAS

Debido a que las hepatopatías de origen medicamentoso producen cuadros clínicos y patológicos semejantes a los producidos por otras causas, es difícil establecer la relación

Tabla 2.- Tipos de Reacciones Adversas hepáticas según las alteraciones detectadas en las pruebas de laboratorio.

ENFERMEDAD HEPATICA	
Citolítica	elevación aislada de GOT > 2N o R \geq 5.
Colestática	elevación de FA > 2N o R \leq 2
Mixta	elevaciones de GOT > 2N y FA y 2 < R < 5.
Aguda	anomalía de los test hepáticos durante menos de tres meses.
Crónica	anomalía de los test hepáticos durante más de tres meses.
Fulminante	desarrollo rápido (días o semanas) de encefalopatía hepática y de alteraciones graves de la coagulación.
Grave	enfermedad hepática complicada (por orden creciente de severidad) por: ictericia, tasa de Quick < 50%, encefalopatía hepática.

GOT = Alanina aminotransferasa
FA = Fosfatasa alcalinas.
N = Límite superior al normal

Valor de GOT
R = $\frac{\text{Valor de GOT}}{\text{Valor de FA}}$
Valor de FA

causal entre la administración de un medicamento y la lesión hepática.

Para establecer con la mayor fiabilidad posible la relación de una lesión hepática con un fármaco es preciso descartar la ausencia de otras causas de hepatitis. Se debe sospechar una reacción de hepatotoxicidad cuando la serología de virus de Epstein-Barr, de citomegalovirus y del virus de la hepatitis A, B o C son negativas; no existen antecedentes de administración de hemoderivados en los últimos 2-6 meses y no se ha realizado un viaje reciente a una zona endémica. También conviene disponer de una ecografía hepatobiliar para descartar otras causas alternativas.

En la **tabla 2** se resumen las conclusiones a las que llegaron un grupo de expertos para definir las reacciones adversas hepáticas según las anomalías detectadas en las pruebas de laboratorio.

Para poder unificar criterios a la hora de interpretar las sospechas de reacciones adversas hepáticas y establecer la relación causal de un medicamento con una lesión hepática, es necesario añadir a la información solicitada en las tarjetas amarillas los resultados analíticos, serológicos y ecográficos realizados al paciente.

CONCLUSION

Las reacciones adversas hepáticas son poco frecuentes, sin embargo pueden ser graves y muchas veces es difícil establecer un diagnóstico diferencial con otras etiologías.

Como para cualquier otro tipo de reacción, deben comunicarse las sospechas de reacciones hepáticas graves y todas las producidas por fármacos de reciente comercialización.

El programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos ha demostrado su efi-

cacia como sistema de alerta y de reevaluación de la relación beneficio/riesgo de algunos fármacos. Así se ha conocido mejor esta relación en el caso de la amineptina y se ha podido valorar la inadecuada relación beneficio/riesgo de cincofeno y droxicam, que han sido retirados del mercado.

BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Notificaciones de reacciones adversas hepáticas. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. 1994;5(1):1-4.
- Anónimo. Notificaciones de reacciones adversas hepáticas. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. 1994;5(2):11.
- Anónimo. Resultados en 1994 del programa de tarjeta amarilla. R.A.M. Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 1994;2(3):5-7.
- Davis M., Williams R. Hepatic disorders. En: Davies DM., Ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. New York: Oxford University Press. 1991; 245-304
- Danan G. Une anomalie des tests hépatiques. En: Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance. Paris: Editions Pradel. 1992;5-14.
- Friis H. and Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on adverse drug reactions between 1978 and 1987. J. Internal Med. 1992;232:133-138.
- Helfgott SM., Sandberg-Cook J. Diclofenac associated hepatotoxicity. JAMA. 1990;264(20):2660-2662.
- Lewis JH. and Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Med. Clin. North Am. 1989;73:775-792.
- Meyler's Side Effects of Drugs. En Dukes MNG., Ed. 12th Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1992.
- Serveu de Farmacologia Clínica. Butlletí terapèutic de la CS Vall d'Hebron. 1991;7(5):1-12.
- Sherlock S. Hepatotoxicity caused by drugs. Ration Drug Ther. 1988;22(7):1-8.
- Sherlock S. The spectrum of hepatotoxicity due to drugs. Lancet. 1986;2:440-444.
- Tarazi EM., Harter JG., Zimmerman HJ., Ishak KG. and Eaton RA. Sulindac associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. Gastroenterology. 1993;104(2):569-574.
- Westphal JF., Vetter D. and Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1994;33:387-401.

2.- GINECOMASTIA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

DEFINICION

Se define ginecomastia como el desarrollo o hipertrofia de una o ambas glándulas mamarias masculinas que en el 40% de los casos es unilateral y de predominio izquierdo. Histológicamente se puede apreciar una proliferación de tipo estrogénico de galactóforos y de tejido conjuntivo, siendo rara la presencia de lobulillos.

Existe una ginecomastia fisiológica que se manifiesta en tres períodos de la vida: el período neonatal (debido a estrógenos -estradiol, estriol- placentarios), la pubertad

(ocurre en aproximadamente los dos tercios de varones adolescentes y es debido al exceso fisiológico de estradiol plasmático en relación con el nivel plasmático de testosterona) y, por último, en la senectud, debida a una alteración hormonal (suele ser un trastorno transitorio e involuciona espontáneamente en seis a doce meses).

ETIOLOGIA

La ginecomastia puede ser ocasionada por alteraciones hormonales: exceso de estrógenos (hermafroditismo ver-