Hipertensión portal no cirrótica idiopática/enfermedad vascular portosinusoidal causada por medicamentos

2

Las enfermedades vasculares hepáticas son un grupo heterogéneo de alteraciones, mucho menos frecuentes que los trastornos asociados a esteatosis hepática, las hepatitis víricas, la cirrosis o la insuficiencia hepática. Por este motivo, requerirían amplias redes colaborativas que incluyeran muchos centros sanitarios para el estudio preciso de su epidemiología.

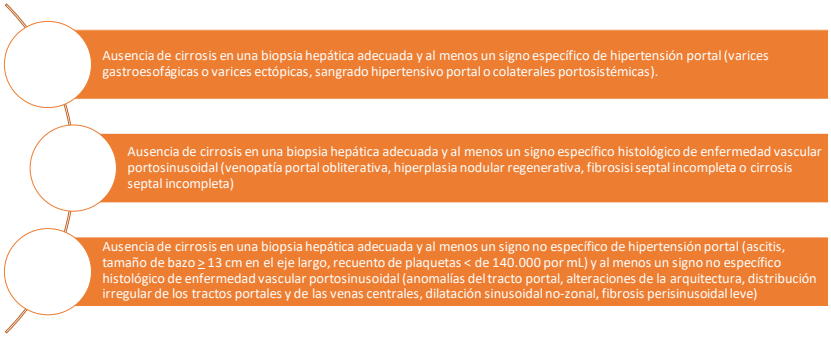
En las últimas décadas se han producido varios intentos de definir, clasificar y homogeneizar un grupo de trastornos vasculares hepáticos. Inicialmente se les denominaba por los hallazgos histopatológicos[1], después se les agrupó y denominó por la forma de presentación clínica[2], que es una hipertensión portal sin cirrosis y en los últimos años se está utilizando el término de enfermedad vascular portosinusoidal[3] (término que no existe en el glosario de términos médicos MedDRA).

Este trastorno incluye varias condiciones que se caracterizan por la alteración de las ramas pequeñas de la vena porta. A este grupo de enfermedades anteriormente se las denominaba, por los hallazgos histológicos, como: venopatía obliterativa portal, hiperplasia nodular regenerativa, esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica y fibrosis septal incompleta y por las manifestaciones clínicas como: hipertensión portal idiopática e hipertensión portal no cirrótica idiopática[3].

En la Figura 1 aparecen los 3 escenarios en los que se diagnosticaría la enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS). Por tanto, el término de enfermedad vascular portosinusoidal reemplazaría al término de hipertensión portal idiopática no cirrótica para poder incluir a los pacientes con alteraciones específicas histológicas, pero sin signos clínicos de hipertensión portal.

Según esta última clasificación, sería necesaria una biopsia hepática para el diagnóstico. Es fundamental que la analice un anatomopatólogo experto y obtener abundante tejido hepático. Los hallazgos histológicos no tienen por qué aparecer

Figura 1.- Criterios diagnósticos de Enfermedad vascular portosinusoidal



Asociación europea para la enfermedad vascular hepática (VALDIG) 2019[3]

simultáneamente y pueden estar distribuidos de forma no homogénea y focal. Una muestra óptima sería una que tuviera una longitud de 20 mm, que contuviera al menos 10 espacios porta y debería estar poco fragmentada[3].

Hay dos escenarios clínicos posibles:

- Pacientes con alteraciones crónicas de enzimas hepáticos sin explicación y sin hipertensión portal. Estas alteraciones consisten en leves elevaciones de GPT/ALT y de GOT/AST, con fosfatasa alcalina de 2 veces el límite superior de la normalidad y aumento de GGT.
- Pacientes con hipertensión portal clínicamente manifiesta, pero inexplicable. Estos pacientes pueden presentar test de función hepática normales o levemente alterados.

La incidencia en Europa parece ser menor que en India o en Japón, aunque no hay datos precisos[3].

No se conoce la patogénesis de la enfermedad vascular portosinusoidal; sin embargo, sí se han realizado estudios para analizar las condiciones asociadas a este diagnóstico. En algunos estudios en algo más de la mitad de los casos no se encuentra ninguna condición asociada[1]. Hay pacientes que presentan más de una de estas condiciones y en ocasiones resulta difícil atribuir causalidad a la enfermedad asociada o a su tratamiento.

En la Figura 2 se recogen las condiciones asociadas a enfermedad vascular portosinusoidal según el grupo VALDIG[3].

En resumen, estamos ante un grupo de trastornos de incidencia muy baja en la población general, de diagnóstico complejo, con una evolución clínica que probablemente tiene una fase asintomática o paucisintomática poco específica, que en ocasiones se considera que pueden estar producidos por medicamentos, aunque es difícil, con los estudios disponibles, dilucidar qué parte del riesgo es atribuible a los medicamentos y qué parte lo es a la enfermedad de base por la que se inicia el tratamiento.

Este artículo revisa las notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia de posibles casos de Enfermedad vascular portosinusoidal.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En el diccionario de términos médicos MedDRA no existe a ningún nivel de su jerarquía el término Enfermedad vascular portosinusoidal, ni Esclerosis hepatoportal ni Fibrosis septal incompleta. El término Fibrosis portal tampoco se ha incluido, aunque sí es un término preferente (PT), del que cuelgan dos términos de bajo nivel, la fibrosis portal y la fibrosis portal no cirrótica.

Se han incluido los siguientes términos: Desde el punto de vista clínico, Hipertensión portal (PT), Hipertensión portal no cirrótica (PT), Hemorragia de varices esofágicas (PT) y Varices esofágicas

Figura 2.- Condiciones asociadas con enfermedad vascular portosinusoidal[3]

Enfermedades hematológicas	*Infecciones*
Anemia aplásica	Infecciones gastrointestinales de repetición
Trastornos mieloproliferativos	
Linfoma de Hodgkin	
Mieloma múltiple	
Trastornos protrombóticos	*Medicamentos*
Déficit de proteína C o de proteína S	Didanosina
Mutación del gen del Factor II o del V	Azatioprina, mercaptopurina
Síndrome antifosfolípido	Tioguanina
Déficit ADAMTS13	Oxaliplatino
Trastornos inmunológicos	*Trastornos genéticos*
Inmunodeficiencia variable común	Síndrome de Turner
Hepatitis autoinmune	Síndrome de Adams-Oliver
Lupus eritematoso sistémico	Mutación TERT
Esclerodermia	Fibrosis quística
Artritis reumatoide	Casos con asociación familiar
Infección por el VIH	
Enfermedad celiaca	

(PT). Desde el punto de vista histopatológico: Hiperplasia nodular regenerativa (PT).

La búsqueda se ha realizado con la versión 27.0 del diccionario MedDRA, de casos dados de alta en FEDRA hasta el 30/04/2024.

Se han analizado las características de los casos definidos con los criterios de búsqueda y las características de los casos notificados del órgano (SOC en la jerarquía MedDRA) de trastornos hepatobiliares, excluyendo los términos incluidos en la definición de posible caso de Enfermedad vascular portosinusoidal. Se ha utilizado el test de la Chi2 para analizar las diferencias entre ambos grupos de notificaciones.

El análisis de medicamentos sospechosos se ha realizado sólo con notificación espontánea y aparecen sólo los que presentan mayor proporción de notificación de enfermedad vascular portosinusoidal que la esperada en FEDRA, es decir, se han recibido 3 o más casos, y dos estadísticos de desproporción de notificación, el componente de información y la razón de las odds ratios de notificación, son estadísticamente significativos.

CASOS EN FEDRA

Se han recibido 158 casos con los criterios de la búsqueda, es el 0,93% de todos los casos de trastornos hepatobiliares recogidos en FEDRA. En la Tabla 1 se recogen sus características, el 80% son casos espontáneos, el 77% procede de algún laboratorio farmacéutico titular de la autorización del medicamento sospechoso, el 42% procede de casos recogidos de publicaciones científicas, el 42% de los casos se han notificado desde la Comunidad de Madrid.

En cuanto a las características de los pacientes, el 59% son hombres, el 54% son de edad adulta, sólo hay un paciente en edad pediátrica, es un adolescente (12 a 18 años). En el 56% de los casos no se conoce la evolución de la reacción adversa y el 20% se había recuperado en el momento de la notificación, en el 4% de los casos se notifica un desenlace mortal por la reacción adversa.

En cuanto a la indicación de los medicamentos previos al diagnóstico de la reacción adversa, sean o no sospechosos de producirla, los trastornos inmunológicos, las infecciones y las neoplasias son las más frecuentes, seguidas de las indicaciones para trastornos hepatobiliares y para los gastrointestinales.

Medicamentos

En las 127 notificaciones espontáneas hay 100 principios activos diferentes sospechosos de producir la reacción adversa. Pero sólo con 24 principios activos se notifica más Enfermedad vascular portosinusoidal que con el resto de medicamentos. En la Tabla 2 están ordenados según la desproporción de notificación, se recoge el número de casos notificados, el porcentaje respecto a los casos notificados con el medicamento, si está recogido en su ficha técnica alguno de los términos que se ha utilizado para definir la enfermedad vascular portosinusoidal y si actualmente están comercializados en España.

DISCUSIÓN

Las características de las notificaciones de enfermedad vascular portosinusoidal son diferentes a las características de las notificaciones de otros tipos de trastornos hepatobiliares. Hay más notificaciones espontáneas. En España hay varios grupos trabajando en estudios de enfermedad hepática inducida por medicamentos, estos casos entran en FEDRA como casos de estudio y probablemente detecten mejor los cuadros agudos. Hay más notificaciones que proceden de publicaciones. Probablemente porque son un grupo de trastornos menos frecuentes y menos conocidos. Que haya tantos casos que proceden de la literatura explica también que predominen las notificaciones de los laboratorios farmacéuticos frente a las notificaciones directas a los Centros de Farmacovigilancia. Estos casos podrían en realidad no ser casos espontáneos, sino proceder de estudios retrospectivos, pero la codificación como caso espontáneo o de estudio la realiza el laboratorio si el caso lo incorpora al sistema él. Esta anómala clasificación afectaría a los medicamentos con desproporción de notificación, ya que ese análisis se ha realizado sólo con notificación espontánea para evitar sesgos de notificación con medicamentos que tengan muchas notificaciones procedentes de estudios.

Que predominen los casos procedentes de publicaciones también podría haber influido en la diferencia de notificación a la Comunidad de Madrid, ya que como se ha comentado, algunas de las series de casos retrospectivas proceden de publicaciones y son de Centros Sanitarios de la Comunidad de Madrid.

En cuanto a las características de los pacientes, también se detectan diferencias, predominando el sexo masculino en los casos notificados de enfermedad vascular portsinusoidal, esto coincide con los datos publicados para la población occidental[1,3]. También hay diferencia en el registro de la edad, pero en este caso por la importante cantidad de casos que no tienen recogida la edad y por la ausencia de niños. La alta

proporción de casos con edad desconocida, casi el 23%, de nuevo se explica por el predominio de casos procedentes de la industria farmacéutica y porque probablemente algunas de las series publicadas en realidad no contengan información individualizada de pacientes, por lo que no se deberían haber transmitido de esa forma a las bases de farmacovigilancia, ni a la española ni a la europea.

Las diferencias en el desenlace de la reacción no se aprecian en la letalidad, pero sí en la proporción de casos recuperados y en los de desenlace desconocido, reflejo probablemente de que los casos de enfermedad vascular portosinusoidal tienen una evolución crónica, aunque se notifica la recuperación en el 20% de los casos notificados.

En cuanto a las indicaciones, lo que más destaca es el predominio de trastornos inmunológicos en las indicaciones registradas en los casos de enfermedad vascular portosinusoidal, muchas de las cuales se habrán considerado posible causa alternativa al o a los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa. La diferencia en la proporción de pacientes con infecciones se explica por el importante número de casos en pacientes con infección por VIH, en este caso además con una serie muy amplia publicada de pacientes diagnosticados durante el tratamiento con didanosina. De nuevo en estos casos la propia infección por el VIH es una posible causa alternativa. También es diferente la proporción de trastornos gastrointestinales y de hepatobiliares y no lo es el de trastornos hematológicos.

Tabla 1.-Características de los casos de enfermedad venosa portosinusoidal (EVPS) y del resto de trastornos hepatobiliares

Características	EVPS N=158	Resto SOC hepatobiliar N= 16.759
Tipo n (%)*		
Espontánea	127 (80,4)	12.882 (76,8)
Estudio	25 (15,8)	3.848 (22,9)
Otros	6 (3,8)	29 (1.7)
Origen n (%)*		
SEFV	33 (20,9)	10.900 (65,0)
Industria	121 (76,6)	6.038 (36,0)
MLM	4 (2,5)	164 (1,0)
C Autónoma n (%)*		
Madrid	66 (41,8)	4.516 (26,9)
Publicación n (%)*	66 (41,8)	2.513 (15,0)
Sexo n (%)*		
Mujer	58 (36,7)	7.973 (47,6)
Hombre	93 (58,8)	8.115 (48,4)
Desconocido	7 (4,4)	657 (3,9)
Edad n (%)*		
Mayor 65	35 (22,2)	5.364 (32,0)
Adulto	86 (54,4)	9.300 (55,5)
Adolescente	1 (0,6)	375 (2,2)
Niño, lactante, RN	0	718 (4,3)
Feto	0	1 (0,6)
Desconocido	36 (22,8)	1.001 (6,0)
Desenlace n (%)*		
Mortal	7 (4,4)	826 (4,9)
Recuperado con secuelas	0	163 (1,0)
Recuperado	31 (19,6)	8.979 (53,6)
Desconocido	88 (55,7)	3.516 (21,0)
Indicaciones n (%)		
Infecciones*	55 (34,8)	4.157 (24,8)
Neoplasias*	42 (26,6)	2.757 (16,5)
Trastornos inmunológicos*	64 (40,5)	2.088 (12,5)
Trastornos gastrointestinales*	28 (17,7)	1.600 (9,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[NS]	14 (8,9)	1.218 (7,3)
Trastornos hepatobiliares*	31 (19,6)	891 (5,3)

* Diferencia estadísticamente significativa. NS: Diferencias no significativas.

Tabla 2. Medicamentos con los que se notifica (notificaciones espontáneas) en mayor proporción la Enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS)

Medicamento	EVPS (%)	N del medicamento	Ficha Técnica	Comercializado
Ytrio Y-90[1]	4 (30,77%)	13	NO	SI
Didanosina	36 (12,46%)	289	SI	NO
Nelfinavir	4 (5,41%)	74	NO	NO
Saquinavir	3 (5,77%)	52	SI	NO
Estavudina	9 (2,99%)	301	NO	NO
Nevirapina	7 (3,04%)	230	NO	SI
Trastuzumab emtansina	5 (3,13%)	160	Si	SI
Zidovudina	8 (2,35%)	340	NO	SI
Lopinavir	8 (1,72%)	465	NO	SI
Daclatasvir	3 (2,61%)	115	NO	NO
Ruxolitinib	4 (2,19%)	183	NO	SI
Efavirenz	8 (1,58%)	505	NO	SI
Indinavir	4 (1,76%)	227	NO	NO
Lamivudina	10 (1,18%)	850	NO	SI
Sofosbuvir	8 (1,05%)	765	NO	SI
Ritonavir	10 (0,86%)	1.162	NO	SI
Tenofovir	12 (0,77%)	1.557	NO	SI
Azatioprina	9 (0,65%)	1.389	Si	SI
Emtricitabina	8 (0,64%)	1.246	NO	SI
Sorafenib	3 (0,91%)	328	NO	SI
Oxaliplatino	9 (0,51%)	1.780	Si	SI
Retinol	3 (0,83%)	361	SI[2]	SI
Eculizumab	3 (0,57%)	527	NO	SI
Ribavirina	3 (0,18%)	1.661	NO	SI
Total espontáneas	127 (0,03%)	488.437		

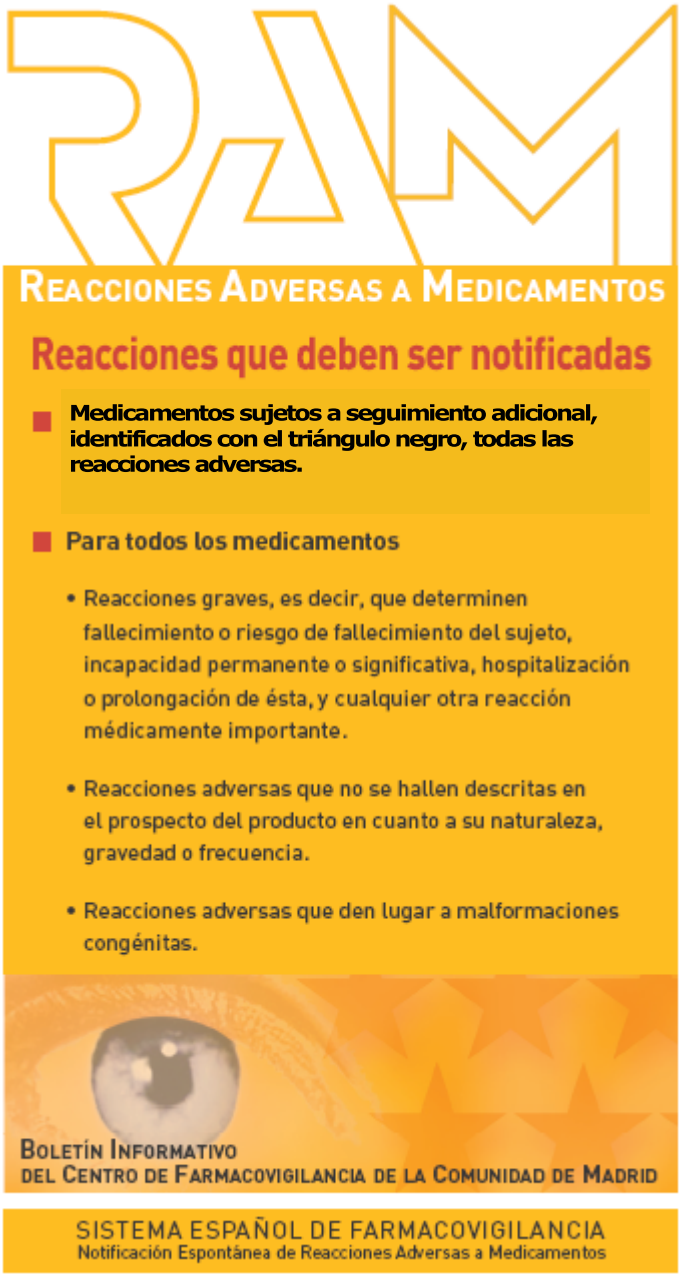
[1]En implante para cáncer hepático. [2]En sobredosis crónica. %: Porcentaje del número de casos de la RAM respecto al número de notificaciones del medicamento.

CONCLUSIONES

La EVPS es un trastorno poco frecuente que puede estar causado por medicamentos. Su baja incidencia dificulta su estudio, por lo que aún es más relevante el papel de la notificación de los casos cuando se sospeche que han podido ser causados por medicamentos, independientemente de que además se decida publicarlos.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Penrice DD, et al. Outcomes of idiopatic versus secondary nodular regenerative hyperplasia of the liver: A longitudinal study of 167 cases. Liver International 2022;42:1379-1385
2.- Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Hepatology 2011; 54:1071-1081
3.- De Gottardi A et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:399-411



Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación Sanitaria
C/ Espronceda, 24 – 4ª Planta – 28003 MADRID – Tfno. 91 370 2809/17 – Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Suscripción gratuita en:
https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/
o en:
https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/

Notificación electrónica en https://www.notificaram.es

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid,
con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea 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.

Biblioteca virtual

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.
comunidad.madrid/publicamadrid

Comunidad de Madrid