

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



4. RESULTATS



4.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE LES NOTIFICACIONS

Entre novembre de 1982 i finals de 1988 s'ha rebut un total de 8.869 notificacions de sospites de reaccions adverses a medicaments. A la taula 17 s'indica la seva distribució segons l'any de recepció i el centre regional d'on procedeixen.

Al voltant d'un 2,4% (211) de les notificacions rebudes correspon a alteracions hepàtiques. S'han exclòs de l'estudi 33 notificacions. Dues d'elles s'havien notificat repetidament per diferents vies i en dues més mancava la informació suficient per a poder-les avaluar. En 7 notificacions es descriu un augment aïllat de la fosfatas alcalina o bé associat a simptomatologia extrahepàtica; en 8 notificacions apareix un còlic biliar; en 3 una descompensació d'una hepatitis crònica; en 3 el quadre ha estat una hepatitis vírica confirmada posteriorment amb la pràctica de la serologia; en una notificació es descriu acòlia com a únic efecte indesitjable; en una altra ginecomàstia, una correspon a una profíria, en dues l'augment de les GOT és d'origen muscular i en els tres casos restants la presència d'ictèria es deu a un quadre hemolític.

En un 9% de les notificacions la relació de causalitat s'ha qualificat com a definida, al voltant d'un 35% com a probable, gairebé un 50% com a possible i un 6% com a condicional.

Si es consideren els esdeveniments clínics descrits pel metge no-

Taula 17.- Distribució de les notificacions rebudes segons any i centre.

	1983		1984		1985		1986		1987		1988		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Catalunya	534	(100)	613	(100)	865	(78,8)	1090	(63,0)	985	(40,0)	972	(40,1)	5059	(57,0)
Cantàbria	-	-	-	-	140	(12,7)	209	(12,1)	323	(13,0)	210	(8,6)	882	(9,9)
Navarra	-	-	-	-	93	(2,5)	256	(14,8)	216	(8,7)	345	(14,3)	910	(10,3)
Comunitat Valenciana	-	-	-	-	-	-	106	(6,1)	784	(31,7)	794	(32,8)	1684	(19,0)
Castella-Lleó	-	-	-	-	-	-	70	(4,0)	163	(6,6)	101	(4,2)	334	(3,8)
Total	534	(100)	613	(100)	1098	(100)	1731	(100)	2471	(100)	2422	(100)	8869	(100)
% de la fila	(6,0)		(6,9)		(12,4)		(19,5)		(27,9)		(27,3)		(100)	

tificador, entre els anys 1983 i 1988 se n'han notificat 15.854.

D'aquests, 422 (2,7%) són RAH. Les alteracions hepàtiques ocupen el novè lloc després de les reaccions de pell i annexos cutanis, de l'aparell digestiu, sistema nerviós central, perifèric i autònom, generals, psiquiàtriques, cardíoc-vasculars, respiratòries i hematològiques (vegeu la figura 4).

La figura 5 representa la distribució de les notificacions de RAH respecte al total de notificacions segons l'any de recepció. Mentre que el primer any constitueixen un 4,1% del total, aquest percentatge va disminuint fins a ser mínim l'any 1986 (1,7%) i sembla estabilitzar-se en els darrers anys (2,2-2,5%) a mesura que augmenta el nombre de notificacions, per causa, fonamentalment, de la incorporació de nous centres al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV).

La taula 18 mostra la distribució de les notificacions de RAH per anys i per centres regionals. A la figura 6 es representa la proporció de notificacions de RAH sobre el total de notificacions rebudes a cada centre regional. Mentre que el volum de notificacions més gran procedeix del centre de Catalunya (152), el percentatge més elevat correspon a Castella-Lleó (4,2%) degut a la revisió i incorporació al SEFV de les sospites de reaccions adverses publicades a les revistes "Gastroenterología y Hepatología" i "Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo". La Comunitat Valenciana és el centre que presenta un percentatge més baix (0,8%).

Òrgans i sistemes

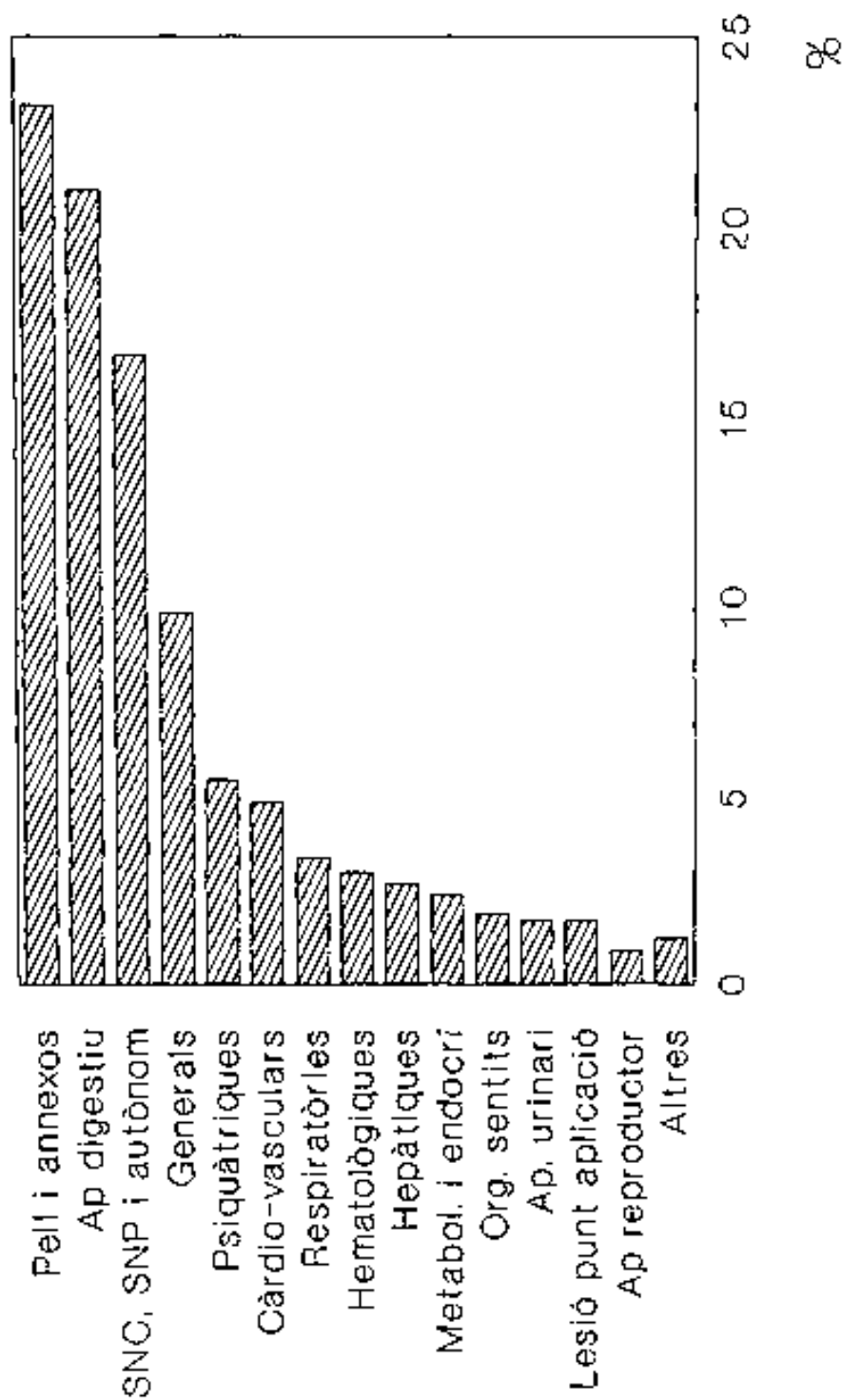


Figura 4.- Distribució dels esdeveniments clínics notificats al SCFV des de 1983 a 1988 segons òrgans i/o sistemes afectats.

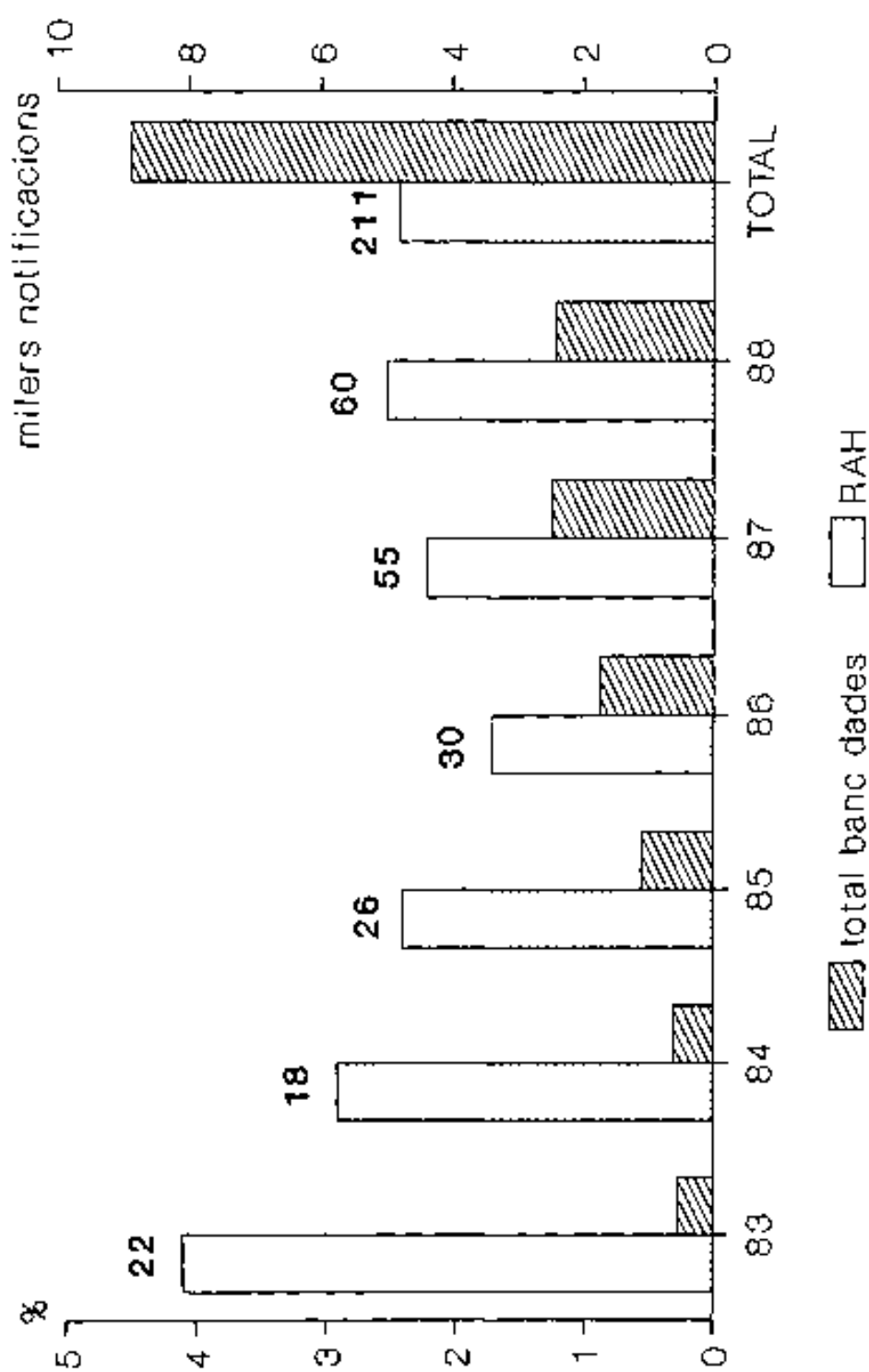


Figura 5.- Distribució de les notificacions de RAH respecte al total, segons l'any de recepció de la notificació.

Taula 18.- Distribució de les notificacions de RAH segons any i centre.

	1983		1984		1985		1986		1987		1988		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Catalunya	22	(100)	18	(100)	22	(84,6)	26	(86,7)	33	(62,3)	31	(51,6)	152	(72,7)
Cantàbria	-	-	-	-	-	-	1	(3,3)	3	(5,7)	6	(10,0)	10	(4,8)
Navarra	-	-	-	-	4	(15,4)	3	(10,0)	3	(5,7)	9	(15,0)	19	(9,1)
Comunitat Valenciana	-	-	-	-	-	-	-	-	6	(11,3)	8	(13,4)	14	(6,7)
Castella-Lleó	-	-	-	-	-	-	-	-	8	(15,0)	6	(10,0)	14	(6,7)
Total	22	(100)	18	(100)	26	(100)	30	(100)	53	(100)	60	(100)	209*	(100)
% de la fila	(10,5)		(8,6)		(12,4)		(14,4)		(25,3)		(28,7)		(100)	

* Dues notificacions estan desdoblades i corresponen al mateix pacient.

centre regional

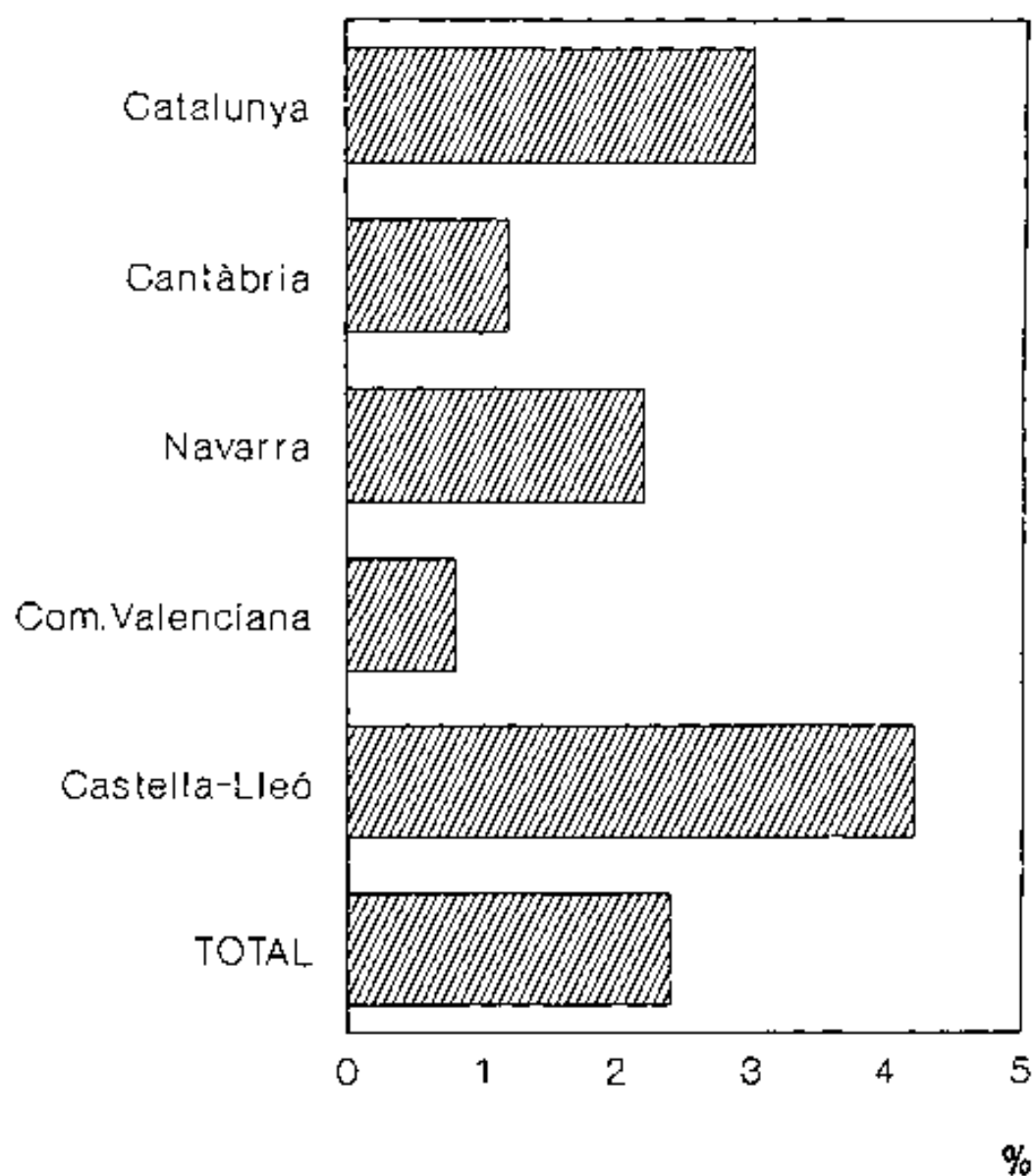


Figura 6.- Distribució de les notificacions de RAH sobre el total de notificacions, per centres.

A la taula 19 s'indica la distribució per anys de les notificacions de RAH rebudes al SEFY durant el període de l'estudi, segons la seva procedència. Cal assenyalar que la major part (71,3%) provenen de notificació espontània, seguides de les publicacions a revistes mèdiques (18,2%), mentre que no s'ha rebut cap notificació de RAH per part de laboratoris farmacèutics.

Com a mínim 11 (7,4%) de totes les notificacions espontànies de RAH rebudes han estat publicades posteriorment a alguna revista mèdica.

La taula 20 mostra la distribució anual de les notificacions de RAH segons el nivell assistencial del qual procedeixen. En conjunt, un 70% de les notificacions procedeixen d'hospitals. D'aquestes, 62,3% són notificacions espontànies; 24% són publicacions a revistes mèdiques i un 13,7% procedeix de programes específics de vigilància intensiva de malalts hospitalitzats. La resta de notificacions, és a dir un 30%, procedeixen de l'assistència extrahospitalària. La gran majoria d'aquestes són notificacions espontànies (92%), 3 (4,8%) són publicacions i 2 (3,2%) procedeixen d'un assaig clínic on s'avaluava l'eficàcia de la ranitidina.

Pel que fa a l'àrea geogràfica un 75,6% de les notificacions provenen de capitals de província, un 14,4% de poblacions de fins a 20.000 habitants i un 9,1% de capitals de comarca i similars (vegeu la taula 21).

Taula 19.- Distribució de les notificacions de RAH segons l'any i la seva procedència.

	1983		1984		1985		1986		1987		1988		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Notificació espontània	10	(45,5)	10	(55,6)	23	(88,5)	25	(83,3)	39	(73,6)	42	(70,0)	149	(71,3)
Publicacions a revistes mèdiques	9	(40,9)	7	(38,9)	3	(11,5)	4	(13,3)	7	(13,2)	8	(13,3)	38	(18,2)
Programes específics de Farmacovigilància*	1	(4,5)	1	(5,5)	-	-	1	(3,3)	7	(13,2)	10	(16,7)	20	(9,6)
Assaigs clínics	2	(9,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(1,0)
Laboratoris farmacèutics	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	22	(100)	18	(100)	26	(100)	30	(100)	53	(100)	60	(100)	209	(100)

* Inclou el Programa específic de Farmacovigilància de l'Hospital General de la CS Vall d'Hebron i diferents estudis de seguiment intensius duts a terme a altres hospitals.

Taula 20.- Distribució de les notificacions de RAH segons l'any i el nivell assistencial de procedència.

	1983		1984		1985		1986		1987		1988		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hospital	15	(68,2)	15	(83,3)	17	(65,4)	21	(70,0)	36	(67,9)	42	(70,0)	146	(69,9)
Assistència extrahospitalària	7	(31,8)	3	(16,7)	9	(34,6)	9	(30,0)	17	(32,1)	18	(30,0)	60	(30,1)
Total	22	(100)	18	(100)	26	(100)	30	(100)	53	(100)	60	(100)	209	(100)

Taula 21.- Àrea geogràfica d'on procedeixen les notificacions de RAH.

	n	(%)
Capital de província i cinturó industrial de Barcelona	158	(75,6)
Capitals de comarca i similars	19	(9,1)
Poblacions de fins a 20.000 hab.	30	(14,4)
No consta	2	(0,9)
Total	209	(100)

4.1.1. Descripció de la població

De les 209 notificacions analitzades, 109 (52,1%) corresponen al sexe femení i 99 al masculí (47,4%). En un cas no consta el sexe.

La taula 22 mostra la distribució de les notificacions segons l'edat i el sexe. La taxa de notificació augmenta amb l'edat però no s'observen diferències pel que fa al sexe. L'edat mitjana ($\pm$ DE) dels pacients és de $49,1 \pm 20,3$ anys (mediana=50; mín=6; màx=87). Entre les dones la mitjana d'edat ($\pm$ DE) és de $50 \pm 20,3$ (mediana=52; mín=7; màx=86) i entre els homes és de $48,1 \pm 20,3$ (mediana=49; mín=6; màx=87). No hi ha diferències estadísticament significatives entre les edats dels dos grups.

A la figura 7 es veu com les dues corbes que representen les taxes de notificacions de RAH en les dones i en els homes són similars excepte per al grup d'homes d'edats compreses entre els 66 i els 75 anys, on apareix una desviació.

4.1.2. Gravetat dels episodis

A la taula 23 es presenta la distribució de la gravetat de les RAH notificades i es compara amb la gravetat de les RA d'altres òrgans

Taula 22.- Distribució de les notificacions segons l'edat i el sexe.

	n			taxa (n/10 ⁶ habitants)		
	dones	homes	total	dones	homes	total
< 1	-	-	-	-	-	-
1-7	2	2	4	0,9	0,8	0,9
8-15	5	3	8	1,5	0,9	1,2
16-25	4	12	16	1,0	2,9	2,0
26-35	18	12	30	5,0	3,3	4,1
36-45	14	14	28	4,3	4,3	4,3
46-55	16	16	32	5,3	5,5	5,4
56-65	18	12	30	6,1	4,5	5,3
66-75	17	20	37	8,1	12,8	10,1
≥ 76	13	6	19	8,7	4,4	6,6
no consta	2	2	5*	-	-	-
total	109	99	209*	4,1	3,9	4,0

* En un cas no consta l'edat ni el sexe.

$\bar{x}$ (IC): dones: 50,0 (46,1-53,8); homes: 48,1 (44,0-52,2); total: 49,1 (46,3-51,9).

IC = intervals de confiança al 95%.

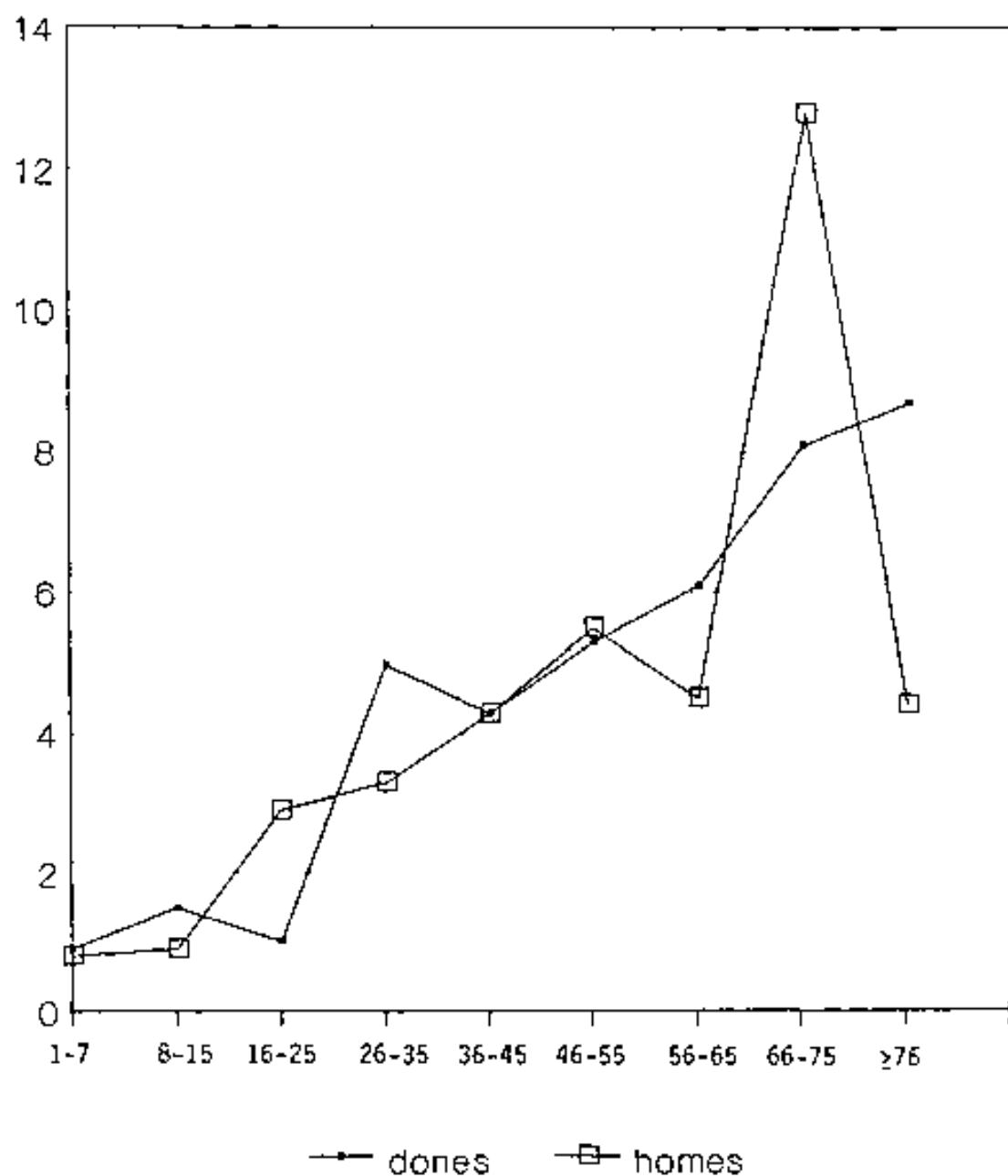


Figura 7.- Taxes de notificació de RAH segons els grups d'edat i sexe.

Taula 23.- Perfil de la gravetat de les RA notificades segons l'aparell i/o l'òrgan afectat.

	lles		moderades		greus		mortals		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cutànies	2558	(69,6)	999	(27,2)	114	(3,1)	3	(0,1)	3674	(100)
Ap. digestiu	2046	(61,6)	938	(28,2)	307	(9,2)	33	(1,0)	3324	(100)
SNC, SNP i autònom	1062	(40,0)	1385	(52,2)	189	(7,1)	19	(0,7)	2655	(100)
Generals	829	(52,7)	521	(33,1)	139	(8,8)	84	(5,3)	1573	(100)
Psiquiàtriques	479	(55,4)	351	(40,6)	32	(3,7)	3	(0,3)	865	(100)
Càrdio-vascular	264	(33,7)	320	(40,9)	163	(20,8)	36	(4,6)	783	(100)
Ap. respiratori	136	(25,4)	236	(44,1)	153	(28,6)	10	(1,9)	535	(100)
Hematològiques	75	(15,8)	193	(40,7)	181	(38,2)	25	(5,3)	474	(100)
Hepàtiques	72	(17,1)	267	(63,3)	70	(16,6)	13	(3,1)	422	(100)
Metabolisme-endocrí	118	(31,3)	195	(51,7)	53	(14,1)	11	(2,9)	377	(100)
Altres	600	(51,2)	463	(39,5)	87	(7,4)	22	(1,9)	1172	(100)
Total	8239*	(52,0)	5868*	(37,0)	1488*	(9,4)	259*	(1,6)	15854*	(100)

* Cal tenir en compte que són EI i una mateixa notificació en pot incloure més d'un. Corresponen a un total de 8869 notificacions.

i/o sistemes i amb el total.

Destaca la major gravetat que presenten les RAH respecte al conjunt de notificacions. De fet, més d'un 60% presenten una gravetat moderada, és a dir, comporten baixa laboral o escolar, o motiven ingrés hospitalari. Per contra, només aproximadament un 30% de la resta de les notificacions són de gravetat moderada. El nombre de reaccions greus i mortals entre les RAH també és elevat. La proporció de RAH greus i mortals és gairebé del doble que la de la resta de reaccions adverses. Hi ha diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) entre la gravetat de les RAH i la de les altres (vegeu la taula 24).

Si es compara la gravetat de les RAH amb la d'alguns altres grups es veu que aproximadament el 20% de les RAH presenten una gravetat entre greu i mortal, fet que només es repeteix en grups de RA com les cardíovasculars (25,4%), respiratòries (30,5%) o bé hematològiques (43,5%), mentre que per als altres grups es troba una proporció molt més elevada de RA de tipus lleu. En el grup de les RAH és on es troba una proporció més elevada de RA de caràcter moderat (vegeu la taula 23).

Les nou notificacions hepàtiques mortals (comprenen 13 RA) representen el 6,6% de totes les notificacions d'EI mortals. Les seves principals característiques es descriuen més endavant (vegeu apartat 4.1.2.1 i la taula 32).

Taula 24.- Comparació de la gravetat de les notificacions de RAH amb la de la resta de notificacions.

	RAH		resta de notificacions		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	44	(20,9)	4876	(56,3)	4920	(55,5)
Moderades	131	(62,1)	2822	(32,6)	2953	(33,3)
Greus	27	(12,8)	833	(9,6)	860	(9,7)
Mortals	9	(4,3)	127	(1,5)	136	(1,5)
Total	211	(100)	8658	(100)	8869	(100)

$\chi^2 = 113,2$ (GL = 3); $p < 0,001$.

A la taula 25 es presenta la distribució de la gravetat de les reaccions hepàtiques segons l'any de la notificació corresponent.

A la taula 26 s'observa com, en general, les publicacions a revistes mèdiques descriuen casos més greus. Tanmateix la idea de la publicació d'un cas de RAH pot venir determinada tant per la seva gravetat com per què es tracti d'un EI desconegut, pel fet de ser novetat en la literatura o bé per aportar més dades sobre l'EI descrit.

La gravetat del quadre difereix segons el nivell assistencial d'on procedeix la notificació. Les hospitalàries són més greus que les que procedeixen de l'assistència extrahospitalària ($p < 0,001$). Cal, però, destacar que al voltant d'un 5% de les mateixes va ser greu i una d'elles mortal (vegeu la taula 27). Es desconeix el nombre d'aquestes RAH que varen ingressar a l'hospital, així com el nombre de les de procedència hospitalària que es van originar en el curs d'un ingrés hospitalari per altres motius.

A la taula 28 s'observa que el patró de gravetat no varia significativament en funció del sexe. Cal destacar però que la proporció de RAH greus és gairebé del doble en les dones. En aquest grup hi consten dues notificacions d'hepatitis per halotà (una de tipus mixt i l'altra citolítica); dues hepatitis cròniques (en una el fàrmac sospitós és l'àcid acetilsalicílic i en l'altra el paracetamol), i dues

Taula 25.- Distribució de la gravetat de les RAH segons l'any de notificació.

	1983		1984		1985		1986		1987		1988		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	4	{18,2}	1	{5,6}	2	{7,7}	9	{30,0}	12	{21,9}	16	{26,7}	44	{20,9}
Moderades	13	{59,1}	14	{77,8}	18	{69,2}	14	{46,7}	35	{63,6}	37	{61,7}	131	{62,1}
Greus	3	{13,6}	2	{11,0}	3	{11,5}	7	{23,3}	6	{10,9}	6	{10,0}	27	{12,8}
Mortals	2	{9,1}	1	{5,6}	3	{11,5}	-	-	2	{3,6}	1	{1,6}	9	{4,3}
Total	22	{100}	18	{100}	26	{100}	30	{100}	55	{100}	60	{100}	211	{100}

Taula 26.- Distribució de la gravetat de les RAH segons la seva procedència.

	notificació espontània		publicacions a revistes mèdiques		programes específics de farmacovigilància		assaigs clínics		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	38	(25,2)	3	(7,9)	1	(5,0)	2	(100)	44	(20,9)
Moderades	89	(58,9)	26	(68,4)	16	(80,0)	-	-	131	(62,1)
Greus	19	(12,6)	5	(13,2)	3	(15,0)	-	-	27	(12,8)
Mortals	5	(3,3)	4	(10,5)	-	-	-	-	9	(4,3)
Total	151	(100)	38	(100)	20	(100)	2	(100)	211	(100)

Taula 27.- Distribució de la gravetat de les notificacions segons el nivell assistencial d'on procedeix la notificació.

	hospital		assistència extrahospitalària		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	19	(12,8)	25	(39,7)	44	(20,9)
Moderades	97	(65,5)	34	(54,0)	131	(62,1)
Greus	24	(16,2)	3	(4,8)	27	(12,8)
Mortals	8	(5,4)	1	(1,6)	9	(4,3)
Total	148	(100)	63	(100)	211	(100)

$\chi^2 = 22,3$ (GL = 3); $p < 0,001$.

Taula 28.- Distribució de la gravetat segons el sexe del pacient afectat.

	homes		dones		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	22	(22,2)	22	(19,8)	44	(21,0)
Moderades	63	(63,6)	67	(60,4)	130	(61,9)
Greus	9	(9,1)	18	(16,2)	27	(12,9)
Mortals	5	(5,1)	4	(3,6)	9	(4,3)
Total	99	(100)	111	(100)	210*	(100)

* En una notificació de gravetat moderada no consta el sexe del pacient.

$\chi^2 = 2,5$ (GL = 2); $p > 0,05$.

RAH associades a una depressió del moll d'os en les quals s'ha implicat el ketoconazol i el fenobarbital respectivament. A més, aquesta darrera va cursar amb eritema multiforme. També cal esmentar el cas d'una noia de 26 anys que rebia 50 mg al dia d'iproniazida durant dos mesos per una depressió. Al cap d'aquest temps va aparèixer l'hepatitis, que va evolucionar a coma hepàtic i va requerir trasplantament d'aquest òrgan.

Aquest grup inclou també una notificació d'una noia de 14 anys que desenvolupa un adenoma hepàtic relacionat amb la ingesta d'oximetolona (Couselo Sánchez et al., 1988) i una altra notificació d'hematoma hepàtic, vessament pleural i vasculitis per contraceptius orals en una dona de 32 anys (Aguilar Luque et al., 1983). Finalment cal referir el cas d'una noia de 29 anys diagnosticada d'artritis reumatoide juvenil que rebia tractament amb piroxicam (20 mg al dia durant 15 dies). Va desenvolupar una hepatitis citolítica important de la qual es va recuperar aproximadament en un mes i mig. Al cap d'aquest període, amb les dades analítiques normalitzades, se li va prescriure acetilsalílicilat de lisina (5,4 grams al dia durant 8 dies) i va aparèixer de nou una hepatitis de predomini citolític que es va recuperar clínicament al cap d'unes dues setmanes. Tanmateix, la xifra de TA va romandre per sobre dels valors normals quan havien transcorregut 7 mesos des de l'inici de la RAH.

A la taula 29 es presenta la distribució de la gravetat segons

Taula 29.- Distribució de la gravetat segons l'edat del pacient afectat.

	0 a 25		26 a 45		46 a 65		≥ 66		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lleus	11	(37,9)	12	(20,3)	12	(19,4)	9	(16,1)	44	(21,4)
Moderades	13	(44,8)	38	(64,4)	35	(56,5)	40	(71,4)	126	(61,2)
Greus	5	(17,2)	8	(13,6)	9	(14,5)	5	(8,9)	27	(13,1)
Mortals	-	-	1	(1,7)	6	(9,7)	2	(3,6)	9	(14,4)
Total	29	(100)	59	(100)	62	(100)	56	(100)	206*	(100)

* En 5 casos no hi consta l'edat del pacient.

l'edat. S'observa que la proporció més elevada de notificacions de RAH lleus (37,9%) correspon al grup d'edat més jove, és a dir, de 0 a 25 anys. El nombre de RAH moderades, en canvi, mostra una tendència a anar augmentant paral·lelament amb l'edat. La majoria de les notificacions de RAH mortals se situa en el grup d'edats compreses entre 45 i 65 anys, grup que d'altra banda aporta el nombre més gran de notificacions.

No obstant, quan s'estudia la distribució de l'edat mitjana segons les diferents categories de gravetat no es troben diferències estadísticament significatives (vegeu la taula 30).

Tal com s'ha esmentat a la Introducció, el pes és un factor que pot influir sobre la gravetat d'algunes RAH, com per exemple les produïdes per l'halotà. Malgrat que només es disposa d'aquesta informació en 112 casos, la seva anàlisi no suggereix una relació directa entre el pes i la gravetat de l'Ei. Tampoc no es disposa de dades sobre la talla dels pacients.

Pel que fa al desenllaç, la majoria de les RAH (77,3%) es varen recuperar (vegeu la taula 31). Si es té en compte la gravetat de les mateixes, cal esmentar que el 93% de les lleus es recuperen, així com el 84% de les moderades, mentre que tan sols ho fan el 60% de les greus. La resta inclou, entre altres, els quadres d'alteracions cròniques, un cas d'una pacient que es va sotmetre a trasplantament

Taula 3D.- Edat mitjana segons les diferents categories de gravetat.

	n	$\bar{x}$	DE	mín-màx	IC al 95%
Lleus	44	44,2	21,5	6-81	37,7-50,8
Moderades	126	50,8	19,4	7-87	47,4-54,3
Greus	27	45,6	23,0	7-86	36,5-54,7
Mortals	9	59,2	11,4	32-73	50,4-68,0
Total	206	49,1	20,3	6-87	46,3-51,9

K-W: 5,9; $p > 0,05$.

Taula 31.- Distribució del desenvolupament de les notificacions de RAH.

	RAH	
	n	(%)
recuperat	16	(77,3)
no recuperat	34 ^a	(16,1)
mort	10 ^b	(4,7)
no consta	4	(1,9)
Total	211	(100)

^a No recuperat en el moment de la notificació. Inclou els 5 casos en què s'han produït lesions cròniques, 3 casos d'alteracions en la biòpsia hepàtica i un cas que va requerir trasplantament hepàtic, entre altres.

^b En 9 casos es considera que la mort és deguda a la RAH i en un cas el curs clínic va ser mortal sense que es consideri que el fàrmac contribuís a aquest desenvolupament.

hepàtic, dues neoplàsies que als 6 i 12 mesos de seguiment no s'havien intervingut quirúrgicament -una era una neoplàsia relacionada amb la ingesta d'oximetolona i l'altra era un hemangioma en un malalt que prenia un preparat amb retinol- i una hepatitis amb hipoplàsia medul·lar associada a la ingesta de ketoconazol. La reacció adversa continuava al cap d'un any però a la notificació no hi consta si l'hepatitis s'havia recuperat abans.

4.1.2.1. Principals característiques dels episodis de RAH mortals

Les principals característiques de les 9 notificacions mortals s'exposen a la taula 32. Es tracta de 5 homes i 4 dones d'edats compreses entre 32 i 73 anys. En dues notificacions (un home i una dona) el fàrmac implicat és el contrast radiològic Thorotrast® (diòxid de tori) utilitzat en una dosi única 37 i 25 anys abans de l'aparició de la RAH. En ambdós pacients es produí un angiosarcoma hepàtic i un colangiocarcinoma. Aquestes dues notificacions corresponen a dues publicacions a la revista Medicina Clínica (Bruguera et al., 1985; Gras Borrrell et al., 1985).

En una altra notificació el fàrmac sospitós va ser la iproniazida, bé que la pacient també havia estat prenent Nobritol® (combinació a dosis fixes d'amitriptilina i medazepam). Malgrat que la RAH es va pro-

Taula 32.- Principals característiques de les notificacions de desenllaç mortal.

Edat/ sexe	Fàrmac	dosi (mg a) dia)	període d'inducció ^a	durada del tractament ^b	RA	indicació	altres observacions
60/F	diòxid de tori (Thorotrast®)	-	25 a	DU	colangiocarcinoma i angiosarcoma hepà- tic	prova diagnòstica	(Bruguera et al., 1985)
73/M	diòxid de tori (Thorotrast®)	-	37 a	DU	colangiocarcinoma i angiosarcoma hepà- tic	prova diagnòstica	(Gras Borrell et al., 1985)
57/M	iproniazida	50	38 d	56 d	necrosi hepàtica	malaltia depressiva	Biòpsia: atròfia aguda hepàtica. Analítica prèvia normal. També havia pres Mobritol® (amitrip- tilina i medazepam)
32/F	aurotioglucosa	100 a la setmana	6 m	9 m	necrosi hepàtica i anèmia aplàstica	artritis reumatoide	(Sanchís Closa et al., 1983)
62/M	halotà	-	9 d	DU	hepatitis, febre i icterícia	anestèsia	Mor als 17 dies de l'inici de la RA
64/F	piroxicam (isofluorà)	20-40	30 d	30 d	necrosi hepàtica, icterícia i eosì- nofília	dolor articular	Intervinguda de litiasi vesicu- lar. Cursa amb erupció cutà- nia. Serologia vírica negativa

(Continua)

Taula 32.- (Continuació)

Edat/ sexe	fàrmac	dosi (mg a1 dia)	període d'inducció ^a	durada del tractament ^b	RA	indicació	altres observacions
68/M	azatioprina	125	7 m	7 m	hepatitis colèstà- sica i insuficièn- cia hepàtica	trombocito- pènia	(Garcia Buey et al., 1988)
57/M	amodiaquina	200	102 d	110 d	necrosi submassiva i colèstasi	lupus discoide	Mor als 81 dies degut a una sep- si relacionada amb la immunosu- pressió produïda pel tractament de la RAH amb corticoides
60/M	dietilenglicol aplicacions tòpiques	2	4 d	4 d	insuficiència re- nal aguda, amaurosi fugaç, acidosi metà- bòlica, alteració de la funció hepà- tica	cremades	La mor es produeix per l'acidosi metabòlica i la insuficiència re- nal aguda produïdes per l'exci- pient dietilenglicol que conté la pomada de sulfadiazina argèn- tica

^a d = dies; m = mesos; a = anys.

^b DU = dosis única.

duir aproximadament al cap d'un mes de tractament amb iproniazida, aquest no s'aturà. En la necròpsia es va detectar una atròfia aguda del fetge amb necrosi important del parènquima hepàtic.

En una dona de 32 anys, amb artritis reumatoide, el fàrmac sospitós de produir la necrosi hepàtica submassiva i l'aplàsia medul·lar mortal és l'aurotioglucosa. Aquesta pacient també havia continuat el tractament durant 3 mesos més un cop iniciat el quadre. La notificació correspon a una publicació a la revista "Gastroenterología y Hepatología" (Sanchís Closa et al., 1983).

En un cas hi està implicat l'anestèsic halotà. Es tracta d'un home de 62 anys que en va rebre una dosi única. Al cap de 9 dies va aparèixer febre, que va precedir l'aparició de la icterícia i de l'hepatitis. El quadre va evolucionar a insuficiència hepàtica i el pacient va morir 17 dies després de l'inici de la RAH. No es va disposar d'informació sobre exposicions prèvies a l'halotà.

Un altre cas fa referència a una dona de 64 anys que havia pres entre 20 i 40 mg al dia de piroxicam durant un mes per a un dolor articular. Al cap d'aquest temps va aparèixer icterícia amb alteració dels enzims hepàtics, eosinofília i erupció cutània. La serologia al virus de l'hepatitis B, així com al citomegalovirus i al virus d'Epstein-Barr eren negatives però en l'ecografia es va detectar una litiasi vesicular i el diagnòstic es va orientar cap a una colestasi d'origen

extrahepàtic. Es va intervenir quirúrgicament i en l'anestèsia va rebre isofluorà. Només es va trobar un petit càlcul vesicular i la colangiografia preoperatoria va ser normal. En el postoperatori immediat va aparèixer ascites i una síndrome hepatorenal mortal. La mort es va produir als 53 dies després de l'inici del quadre. En la biòpsia postmortem hi havia una necrosi hepàtica submassiva.

En un altre cas l'azatioprina va ser la possible causant d'una hepatitis colestàsica que va aparèixer al cap de 7 mesos de tractament i va evolucionar a insuficiència hepàtica mortal en 4 mesos. En la biòpsia hi havia colestasi, fibrosi i zones de necrosi. Aquesta notificació procedeix d'una publicació a la "Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo" (García Buey et al., 1988).

Un altre cas feia referència a un home de 57 anys que va rebre amiodiaquina (200 mg al dia) per a tractar un lupus discoide. Al cap d'uns tres mesos va aparèixer l'hepatitis tòxica -de tipus mixt segons la biòpsia practicada- que es va tractar amb prednisona i vitamina K. Es va produir una milloria clínica i biològica i un posterior empitjorament de la RAH, amb l'aparició d'una pneumònia i xoc sèptic. La mort es va produir 81 dies després de l'inici de la RAH. En aquest cas malgrat que la RAH havia contribuït al desenllaç, no podem assegurar que l'únic responsable hagués estat l'amodiaquina.

Finalment, s'inclou un cas amb unes característiques especials. Es

tracta d'un home de 60 anys al qual per a unes cremades se li va aplicar una pomada tòpica de sulfadiazina argèntica que contenia dietilenglicol com a excipient. Al cap de 4 dies va iniciar un quadre d'insuficiència renal, amaurosi fugaç i acidosi metabòlica, amb alteració de la funció hepàtica. Aquest quadre va empitjorar malgrat la retirada del preparat i les mesures de suport aplicades. El pacient va morir al cap d'una setmana per insuficiència renal aguda, bé que la funció hepàtica es va mantenir alterada. Així, en aquest pacient la causa de la mort no és la RAH. D'altra banda, el principal responsable del quadre que va presentar el pacient és el dietilenglicol.

4.1.3. Grups farmacològics implicats en les RAH

Malgrat que es va disposar d'un protocol de recollida de dades sobre els pacients afectats, no ha estat possible realitzar una anamnesi farmacològica homogènia i exhaustiva a cadascun d'ells i per tant poden mancar alguns fàrmacs com per exemple els presos per automedicació, així com les plantes medicinals.

Del total de les 211 notificacions, en 94 (44,5%) hi constava que el pacient havia pres només una especialitat; en 43 (20,4%) dues; en 32 (15,2%) tres; en 21 notificacions (10,0%) hi constaven quatre especialitats; en 10 (4,7%) cinc; en altres 10 (4,7%) sis i finalment hi

ha el cas d'un pacient (0,5%) que havia pres vuit fàrmacs diferents.

Pel que fa al nombre d'especialitats sospitoses d'haver produït la RAH, en 166 notificacions (78,7%) només s'ha considerat una especialitat implicada. En 16 d'aquestes el preparat relacionat amb la RAH era una combinació a dosis fixes de diferents principis actius, per exemple els contraceptius orals i el Rifinah® (combinació a dosis fixes de rifampicina i isoniazida). En 27 (12,8%) notificacions hi havia dues especialitats implicades. Només en 4 d'aquests casos l'especialitat era una associació de dos o més principis actius. En 13 notificacions (6,2%) es va considerar que la RAH havia estat produïda per una interacció entre dos fàrmacs. En 10 casos la interacció va ser d'isoniazida amb rifampicina.

En 4 notificacions (1,9%) hi havia 3 possibles fàrmacs relacionats amb la producció de la RAH i en una notificació (0,5%) n'hi havia 4.

A la figura 8 es presenta la comparació dels grups de fàrmacs sospitosos d'haver produït les RAH respecte a la dels grups farmacològics implicats en la resta de reaccions adverses segons la classificació de la EPhMRA.

Els dos grups farmacològics que aporten un nombre més elevat de notificacions, tant de RAH com de la resta, són els antiinfecciosos, vacunes i antiparasitaris (grups J i P), i analgèsics, antiinflamato-

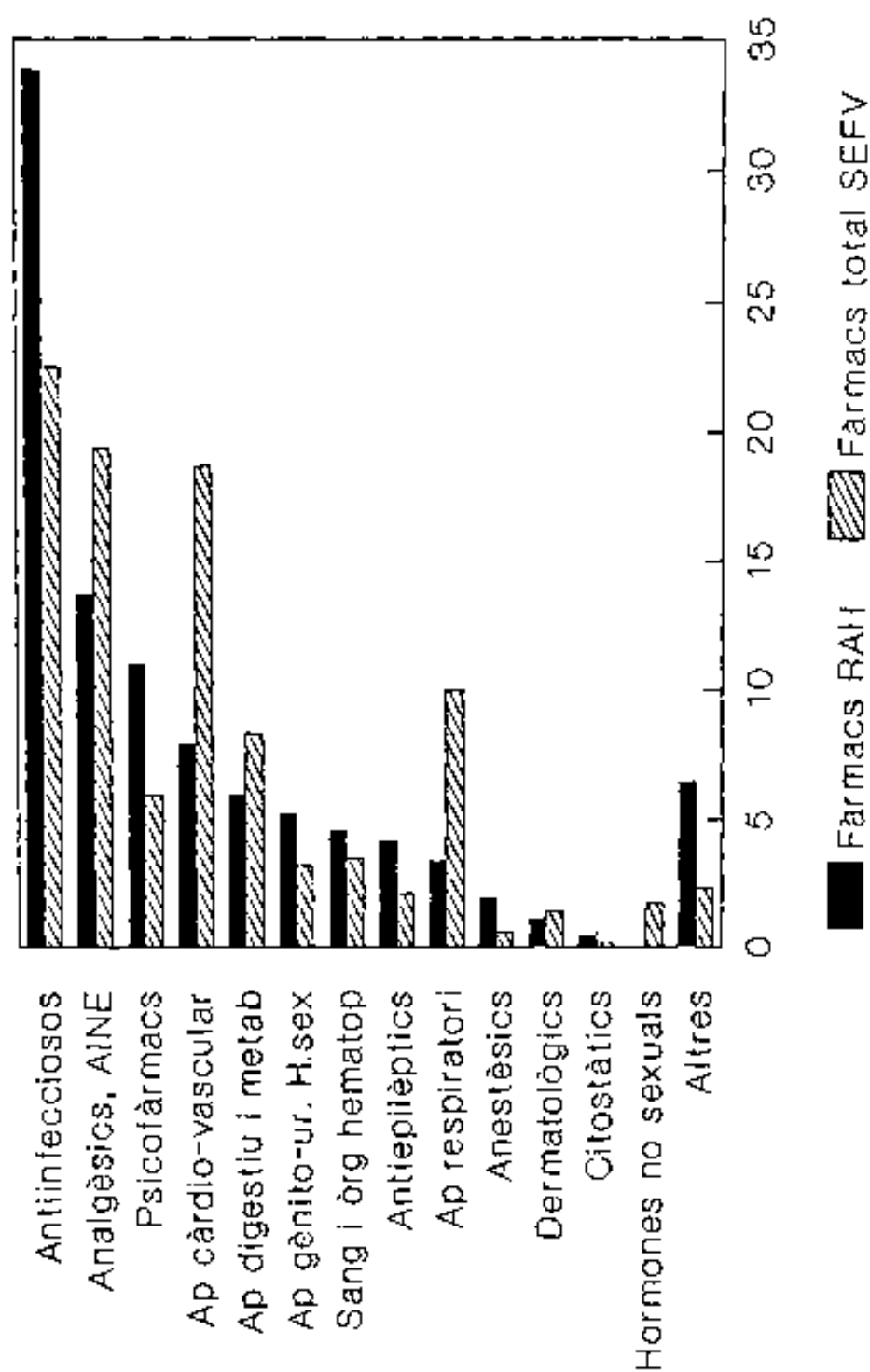


Figura 8.- Distribució dels grups farmacològics implicats en les notificacions de RAH respecte al total de notificacions.

ris i antireumàtics (grups M i N02).

Pel que fa al tercer grup, es presenten diferències. En el context de les RAH, aquest correspon al dels psicofàrmacs (grups N05, N06 i N07) mentre que en la resta el tercer lloc l'ocupa el grup de fàrmacs actiu sobre l'aparell cardíoc-vascular (grup C), la proporció del qual és de més del doble que entre els sospitosos de produir RAH. El grup de fàrmacs antigripals, antitussígens i antiasmàtics (grup R) aporta un percentatge baix de RAH (3,4%) en comparació amb el nombre d'EI que representa en la resta de les reaccions adverses notificades.

A la figura 9 es presenta la distribució dels grups terapèutics implicats en les RAH segons la classificació de la EPhMRA. Les figures 10 a 22 corresponen al perfil de RA per a cadascun dels diferents grups terapèutics. La proporció de RAH més elevada correspon als grups d'antiepilèptics (on representa un 5,4%) (vegeu la figura 17), antiinfecciosos i vacunes (amb un 5%) (vegeu la figura 10) i psicofàrmacs (amb un 4,9%) (vegeu la figura 12). En els grups d'anestèsics i citostàtics (vegeu les figures 19 i 21) també s'hi troba una proporció de RAH elevada -al voltant del 7%- però en ambdós grups el nombre de notificacions és baix. El grup farmacològic amb un percentatge menor de RAH és el d'antigripals, antitussígens i antiasmàtics, amb un 0,8% (vegeu la figura 18).

La taula 33 mostra la distribució dels diferents grups farmacològics

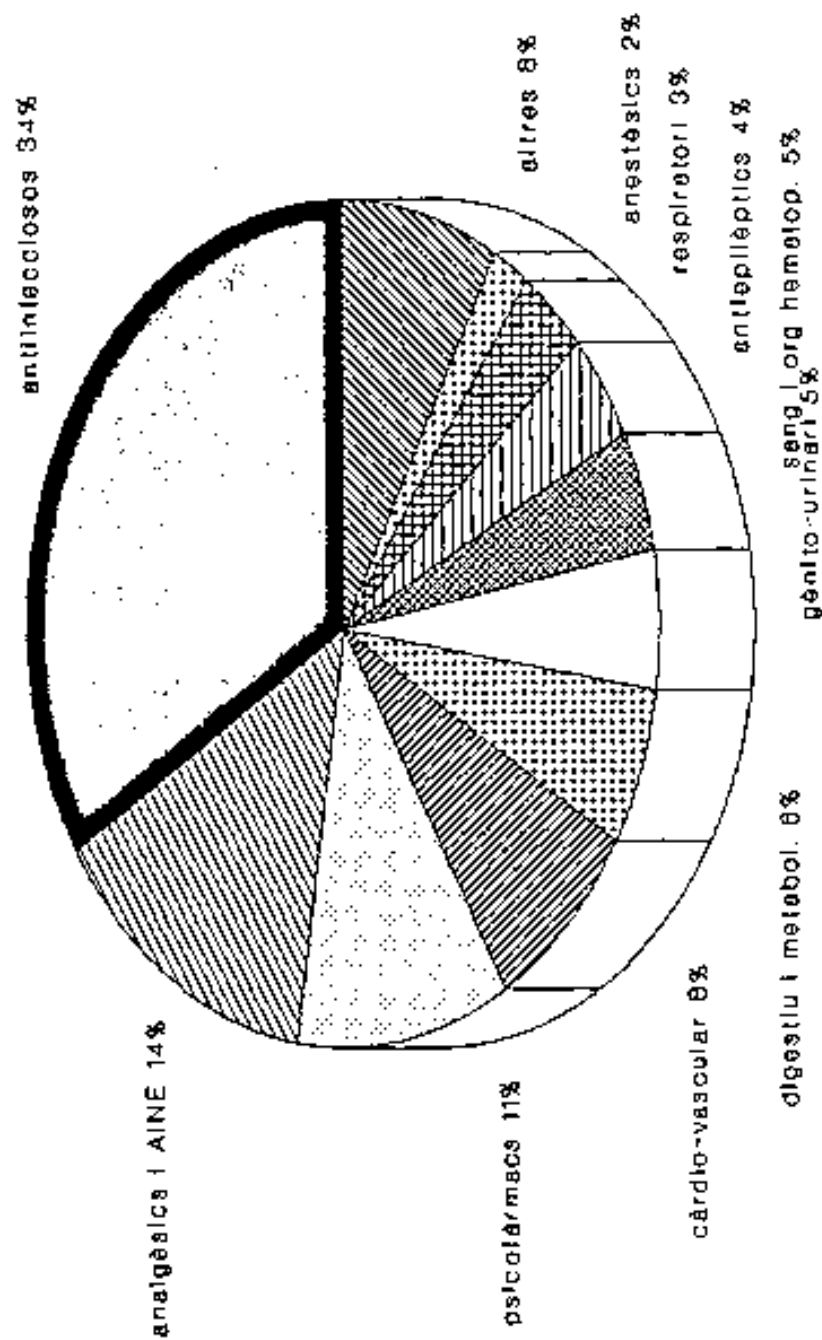


Figura 9.- Distribució dels grups farmacològics implicats en les reaccions adverses hepàtiques segons la classificació de la EPHMRA.

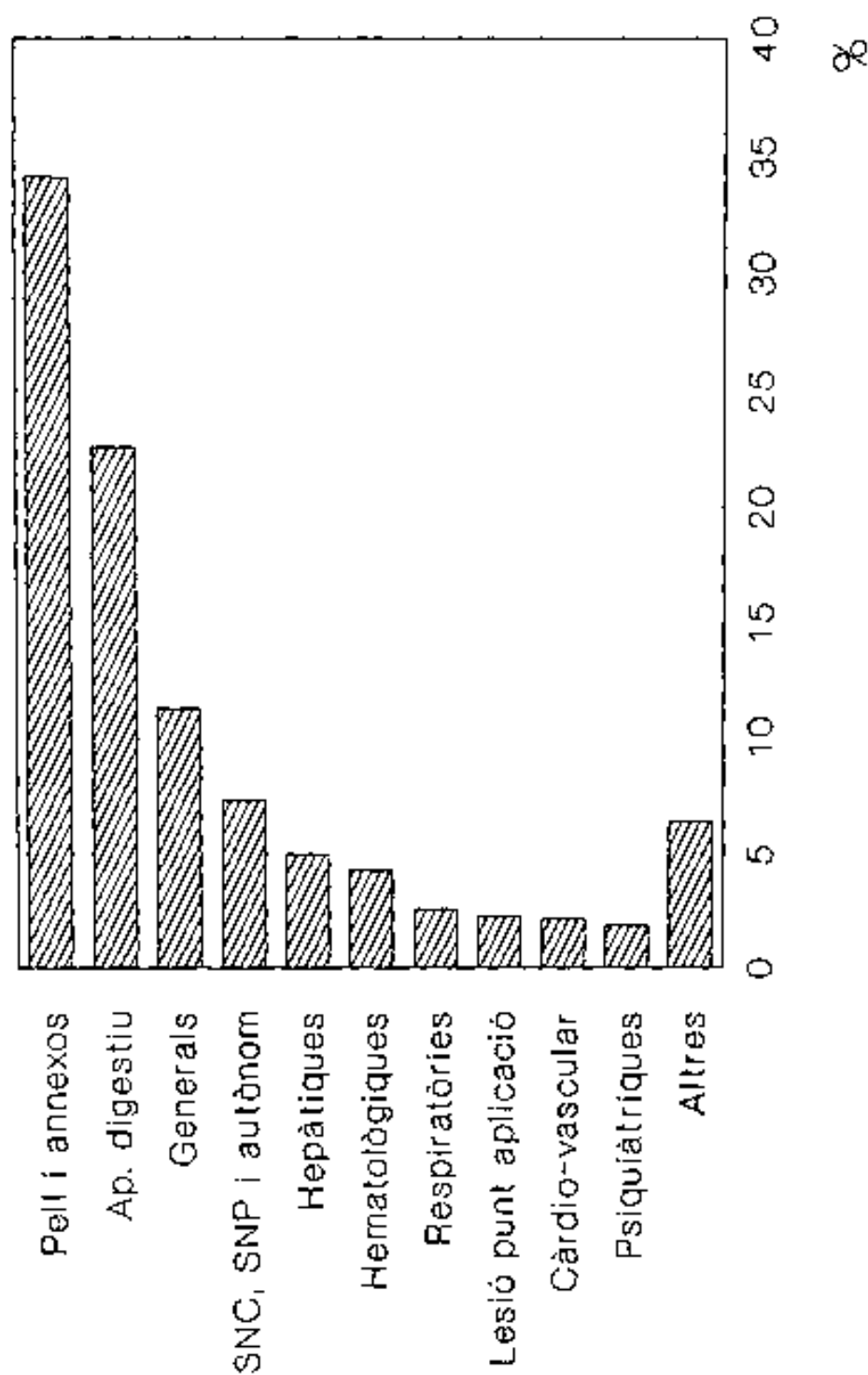


Figura 10.- Perfil de reaccions adverses del grup dels antiinfecciosos i vacunes.

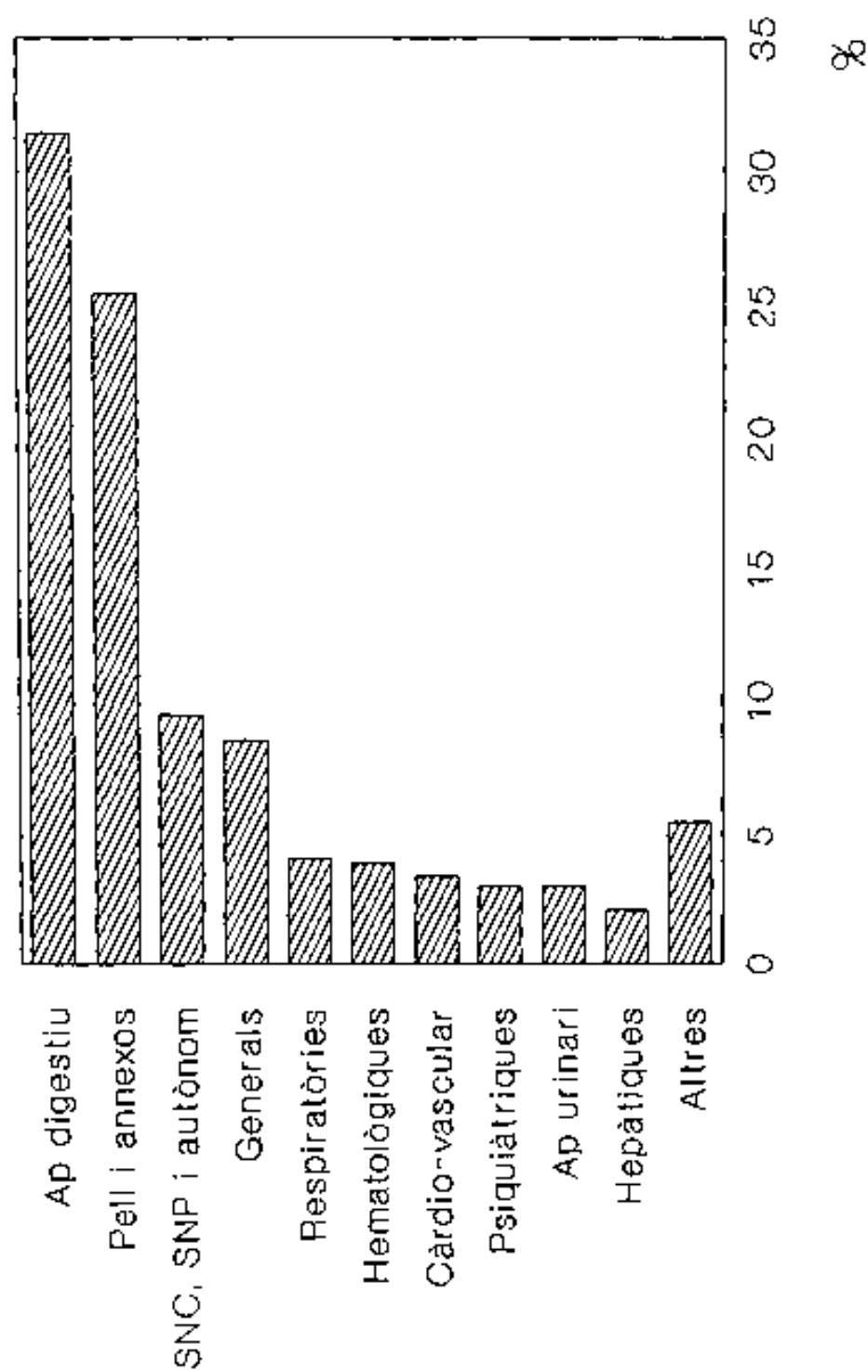


Figura 11.- Perfil de reaccions adverses dels analgèsics i antiinflamatoris no esteroidals.

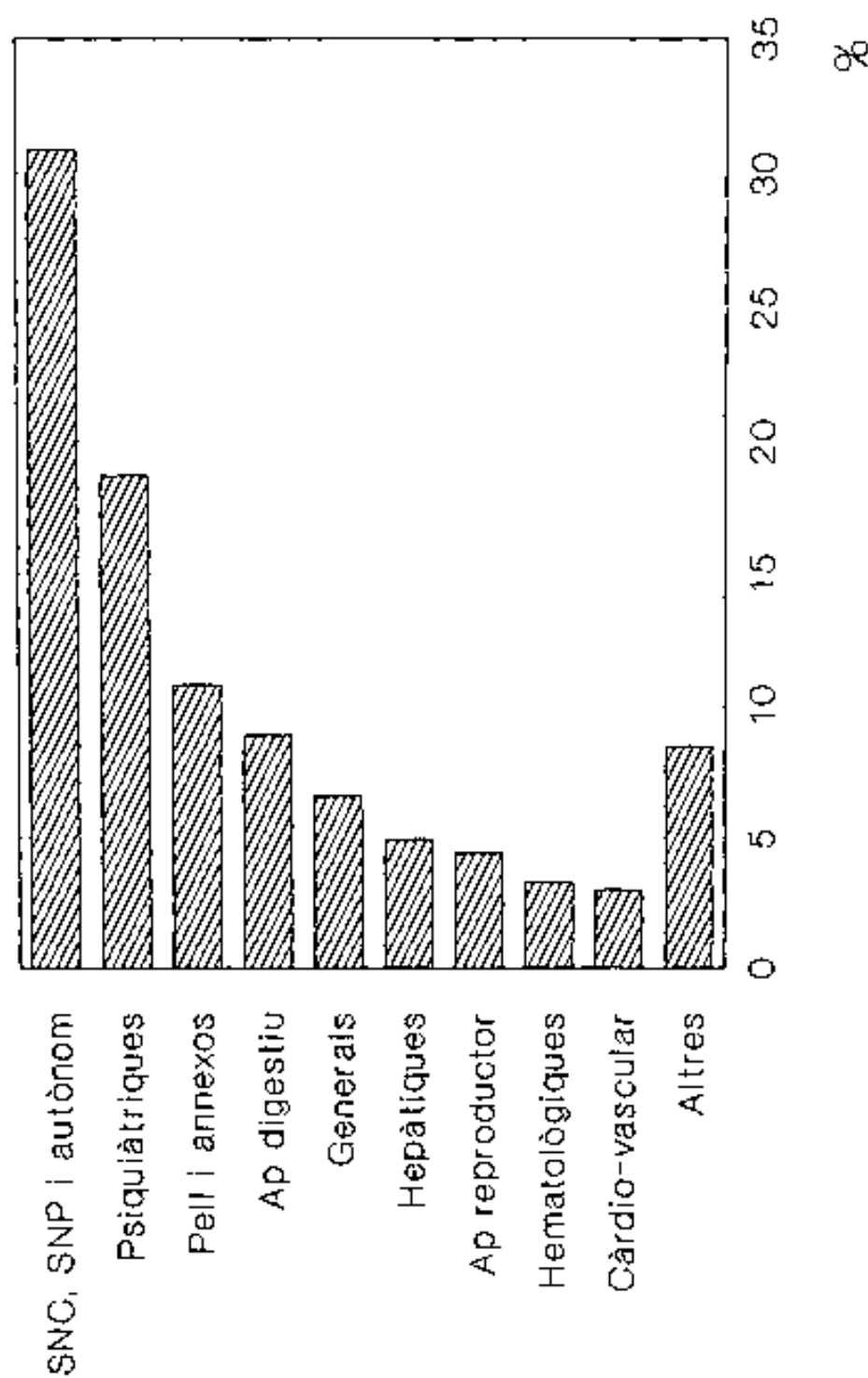


Figura 12.- Perfil de reaccions adverses dels psicofàrmacs.

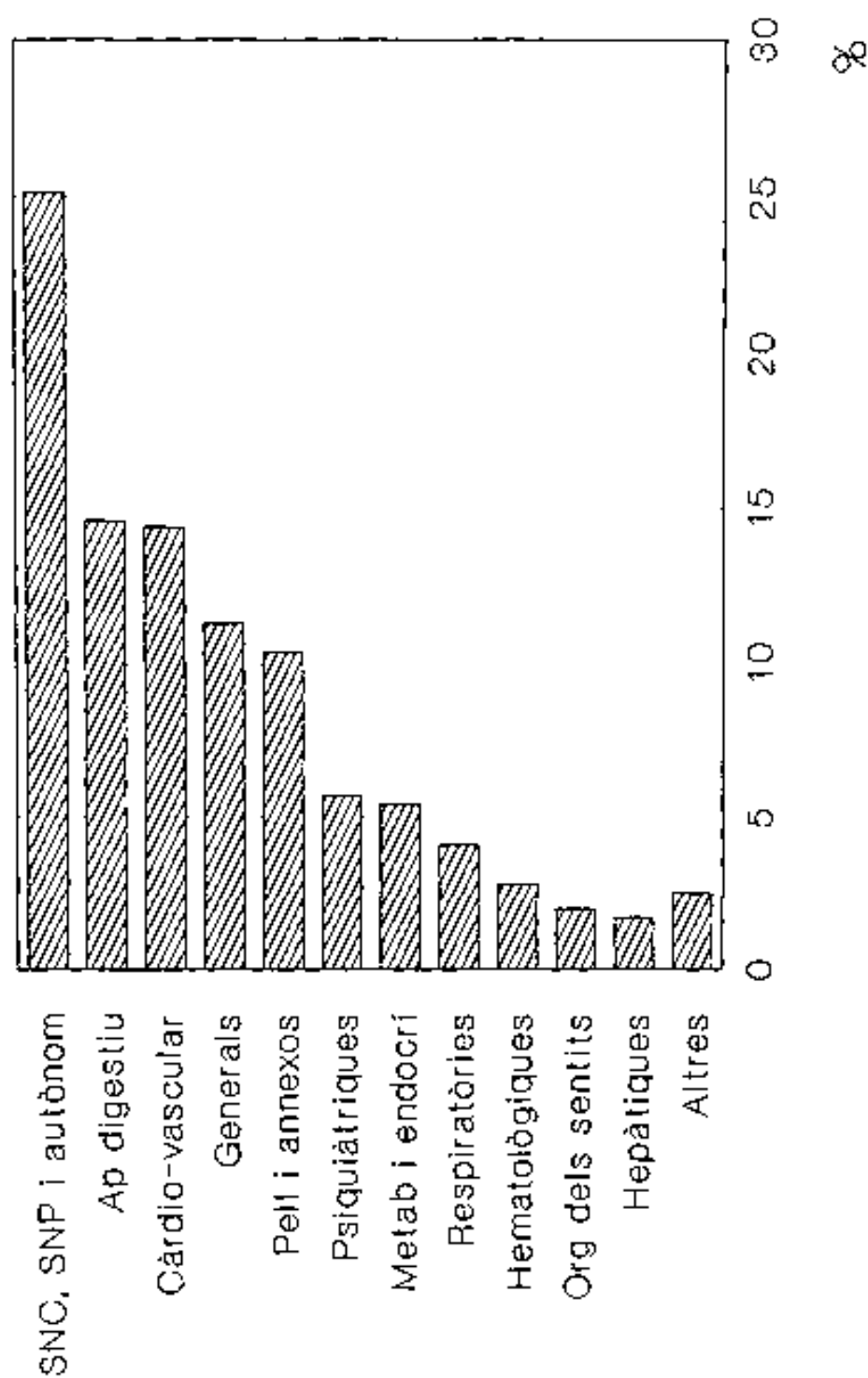


Figura 13.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs actius sobre l'aparell càrdio-vascular.

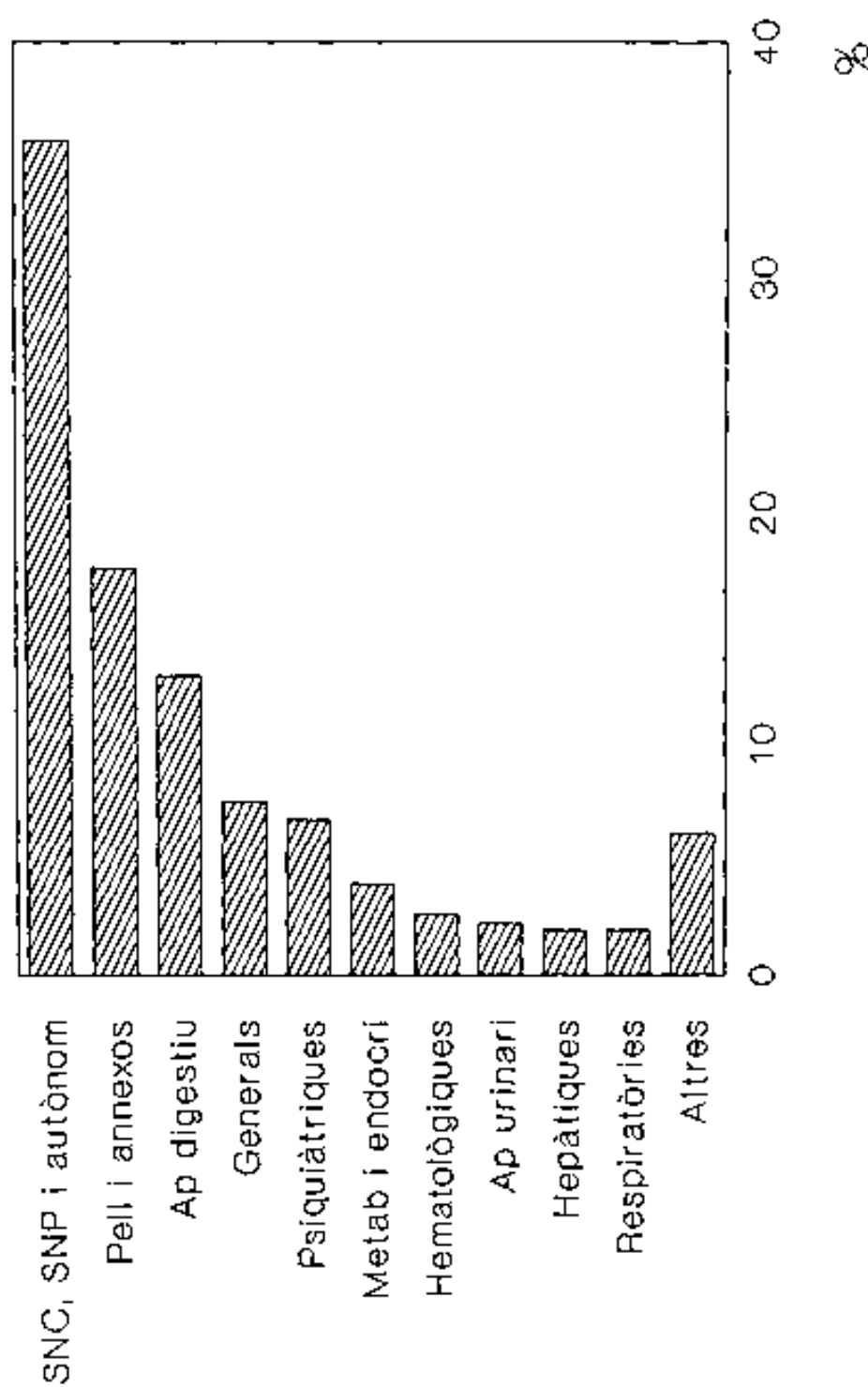


Figura 14.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu.

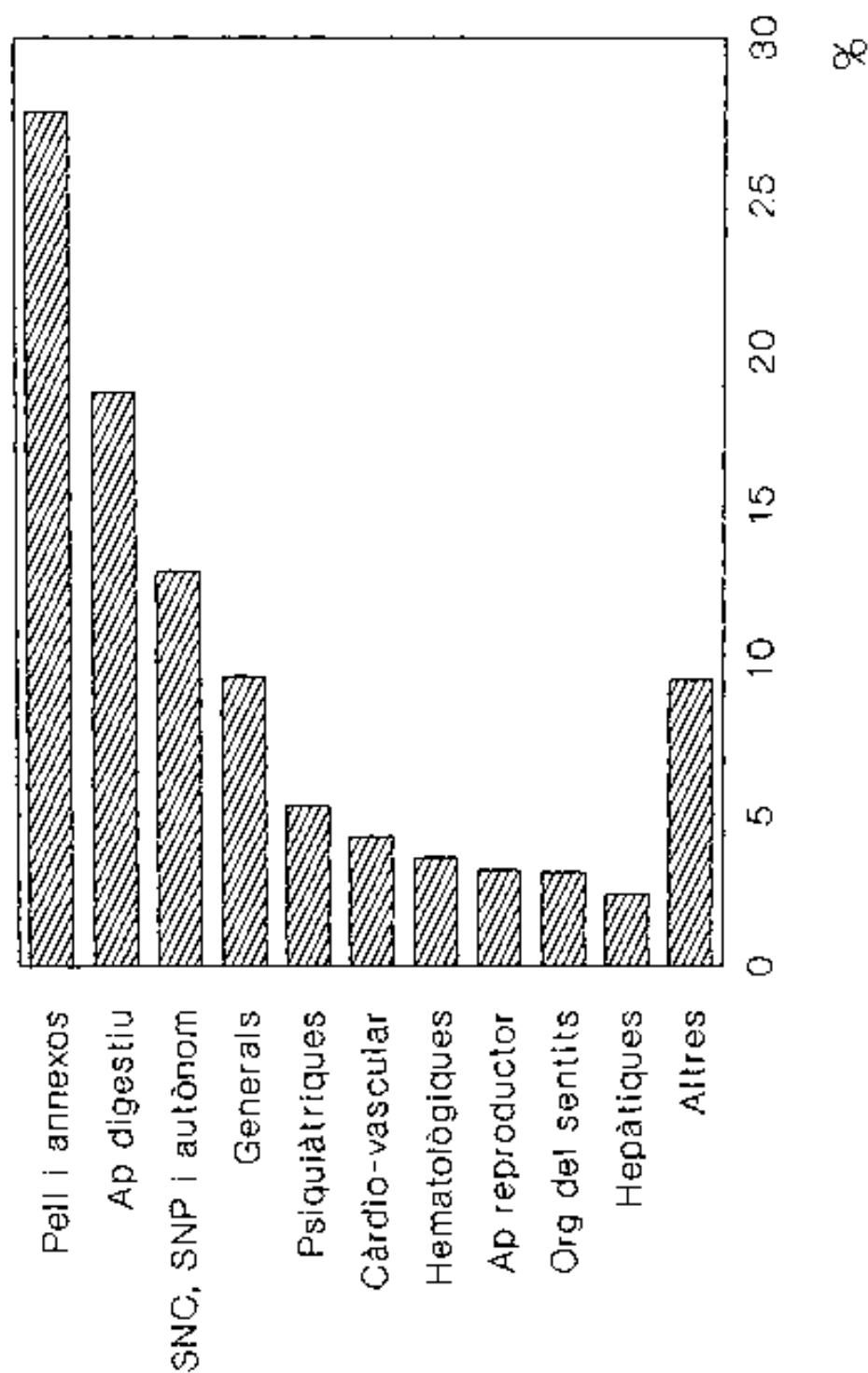


Figura 15.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs actius sobre l'aparell gènito-urinari.

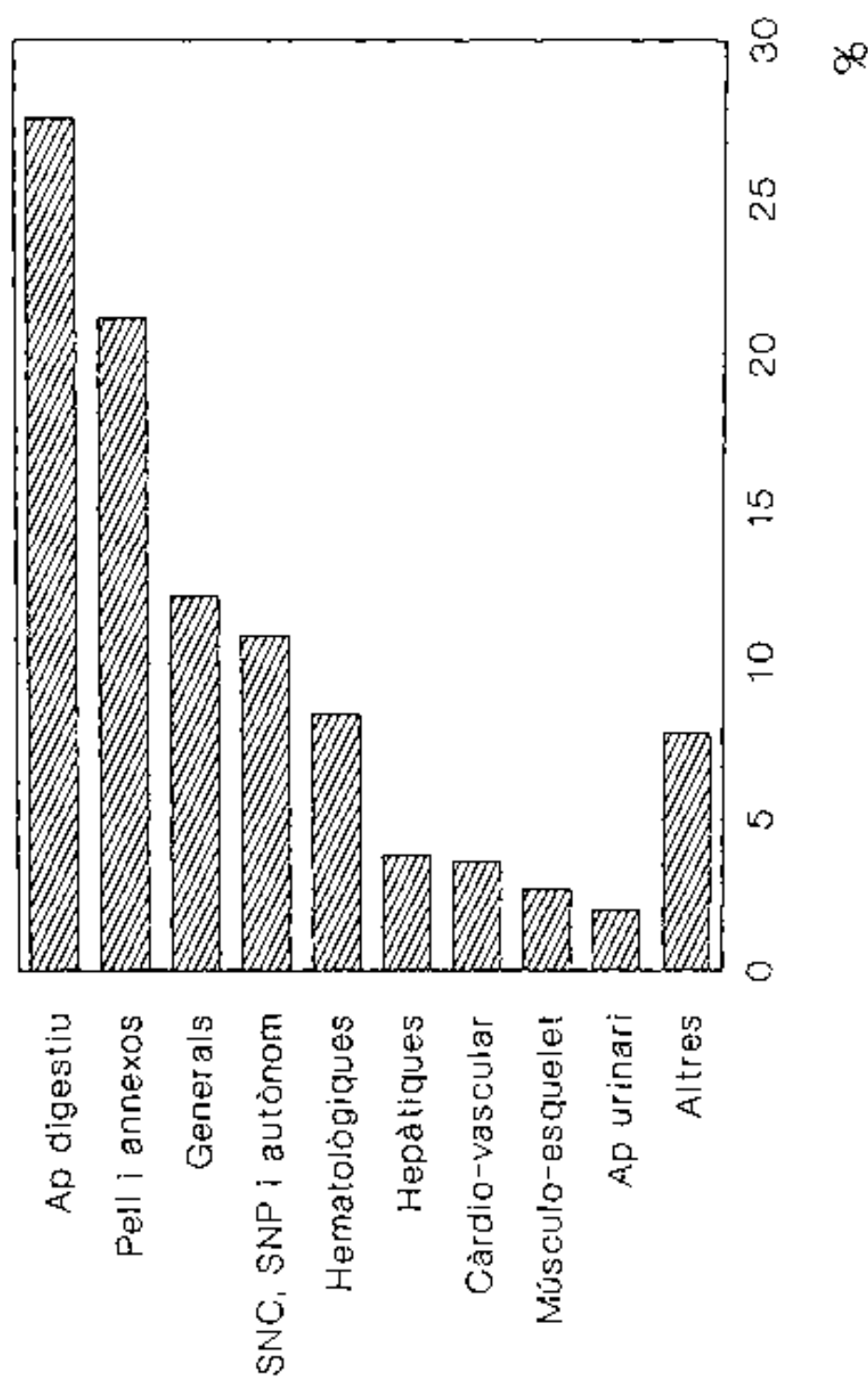


Figura 16.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs actius sobre els òrgans hematopoietics i la sang.

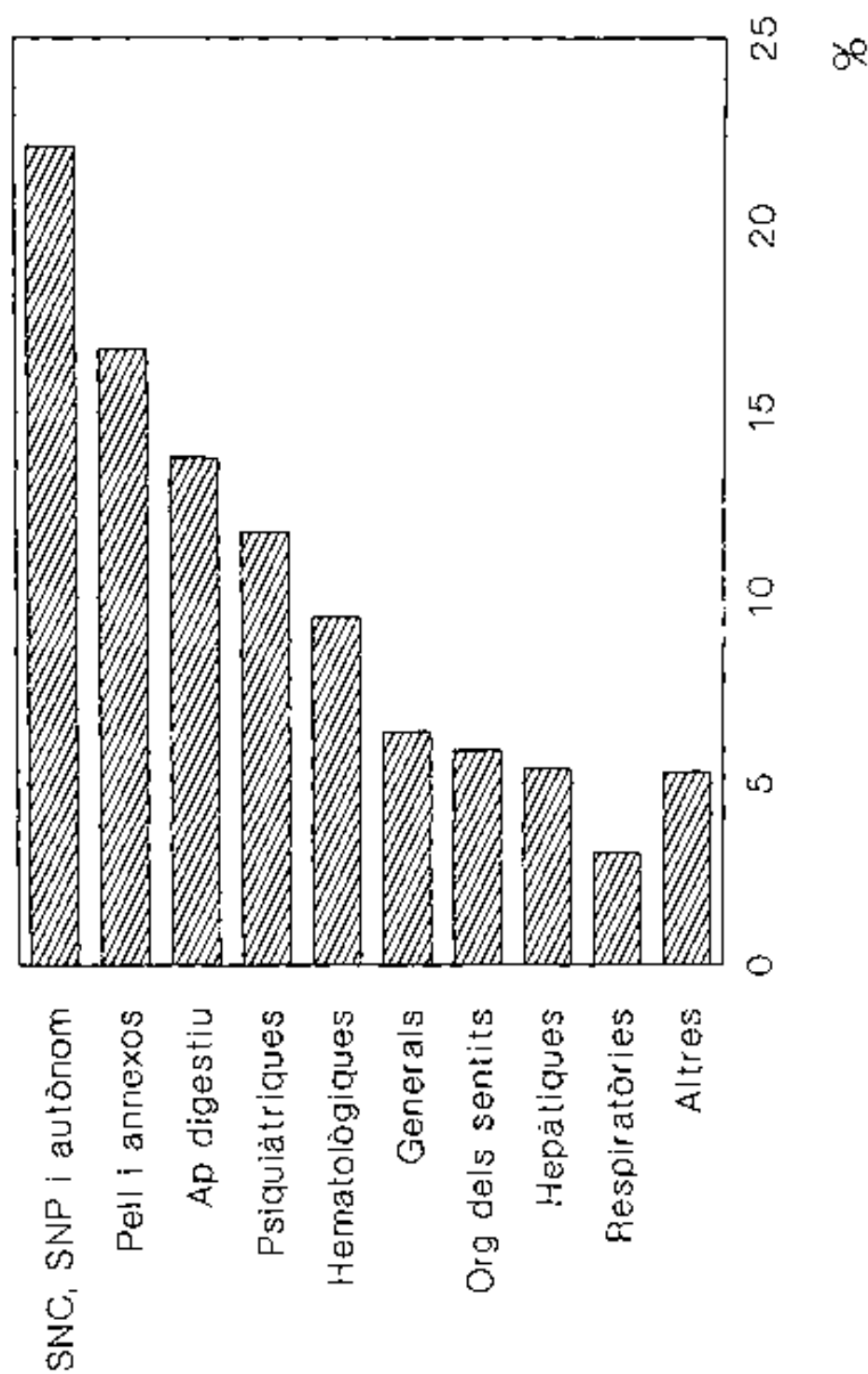


Figura 17.- Perfil de reaccions adverses dels antiepilèptics.

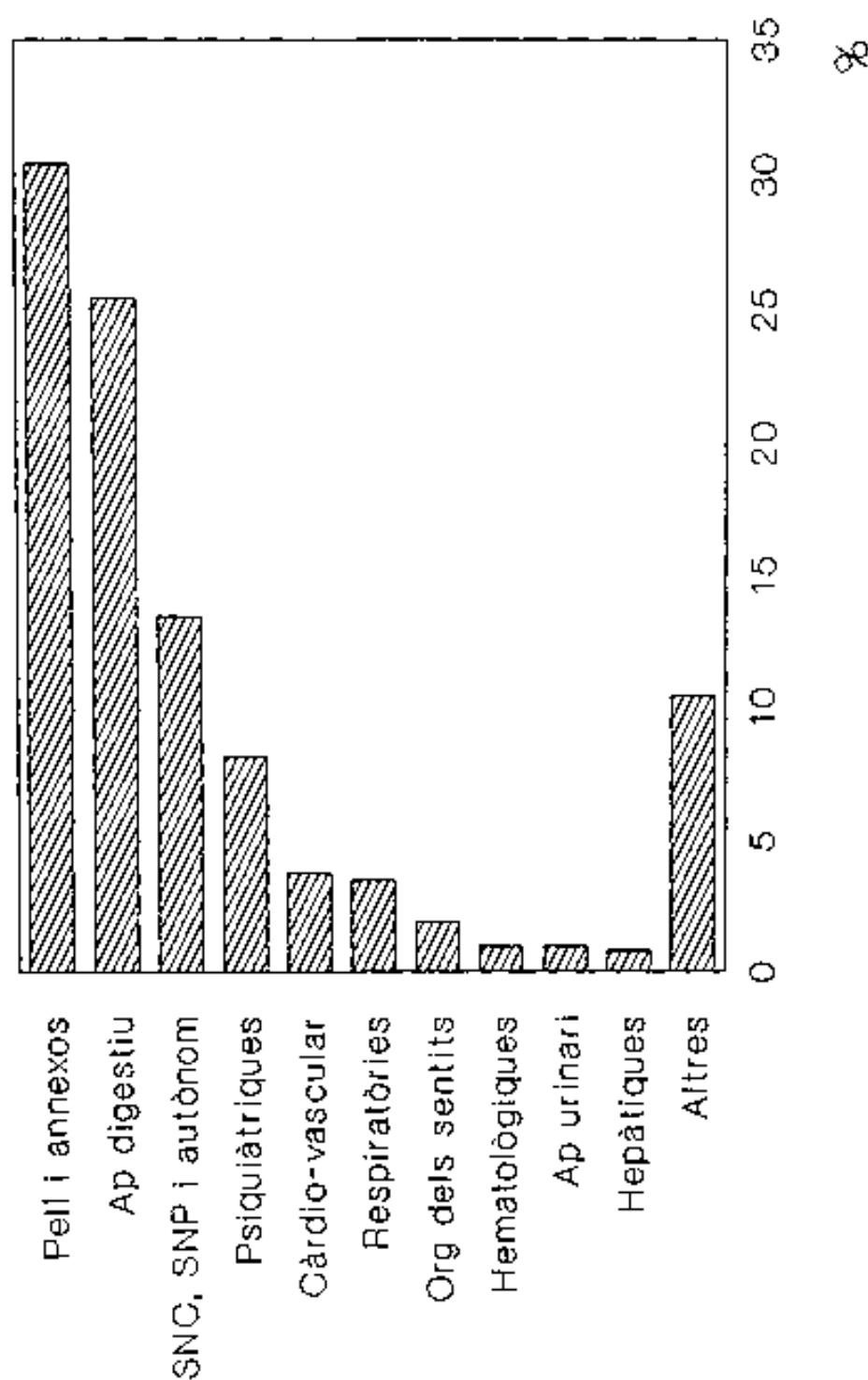


Figura 18.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs antigripals, antitussígens i antiastmàtics.

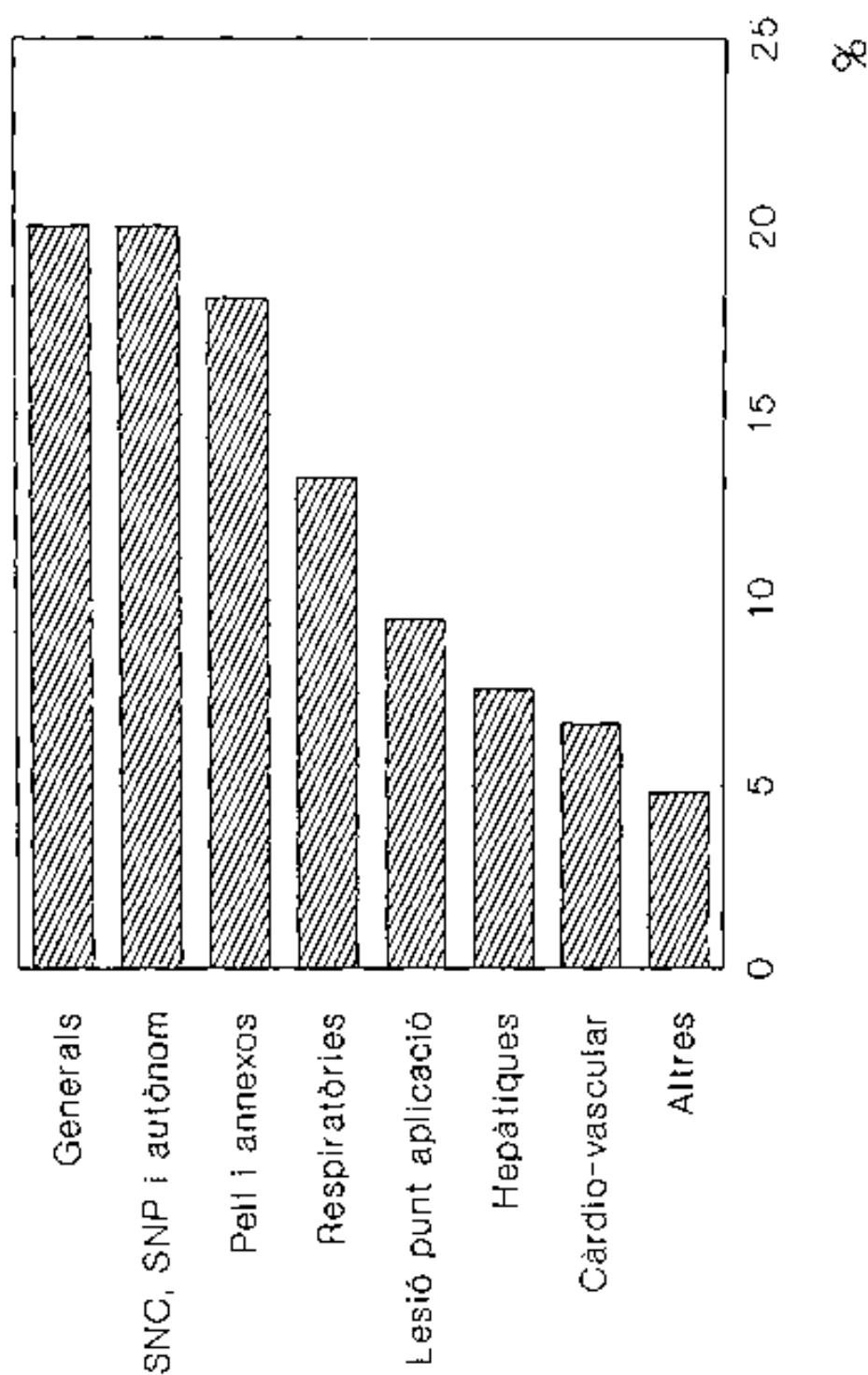


Figura 19.- Perfil de reaccions adverses dels anestèsics.

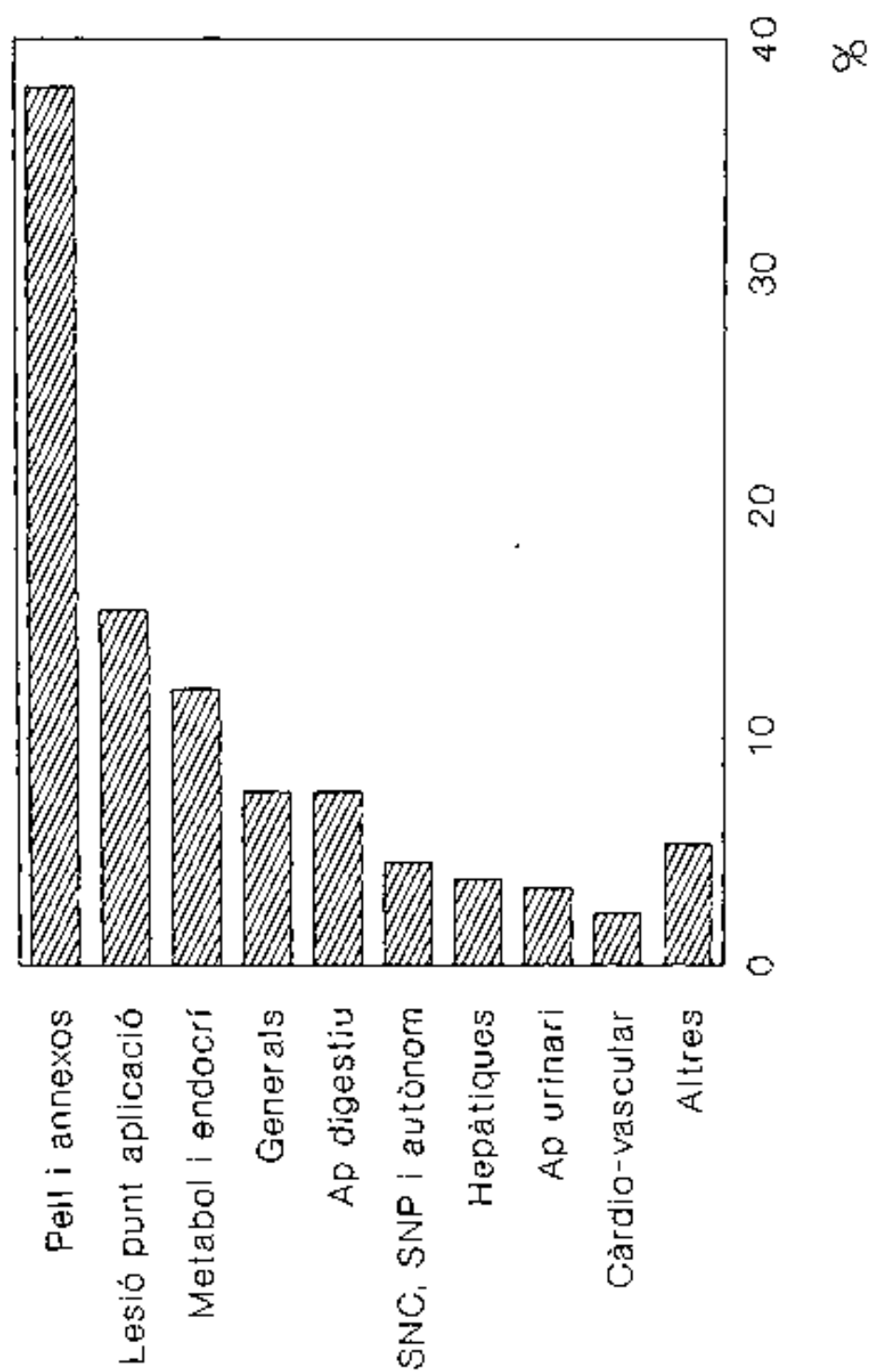


Figura 20.— Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs dermatològics.

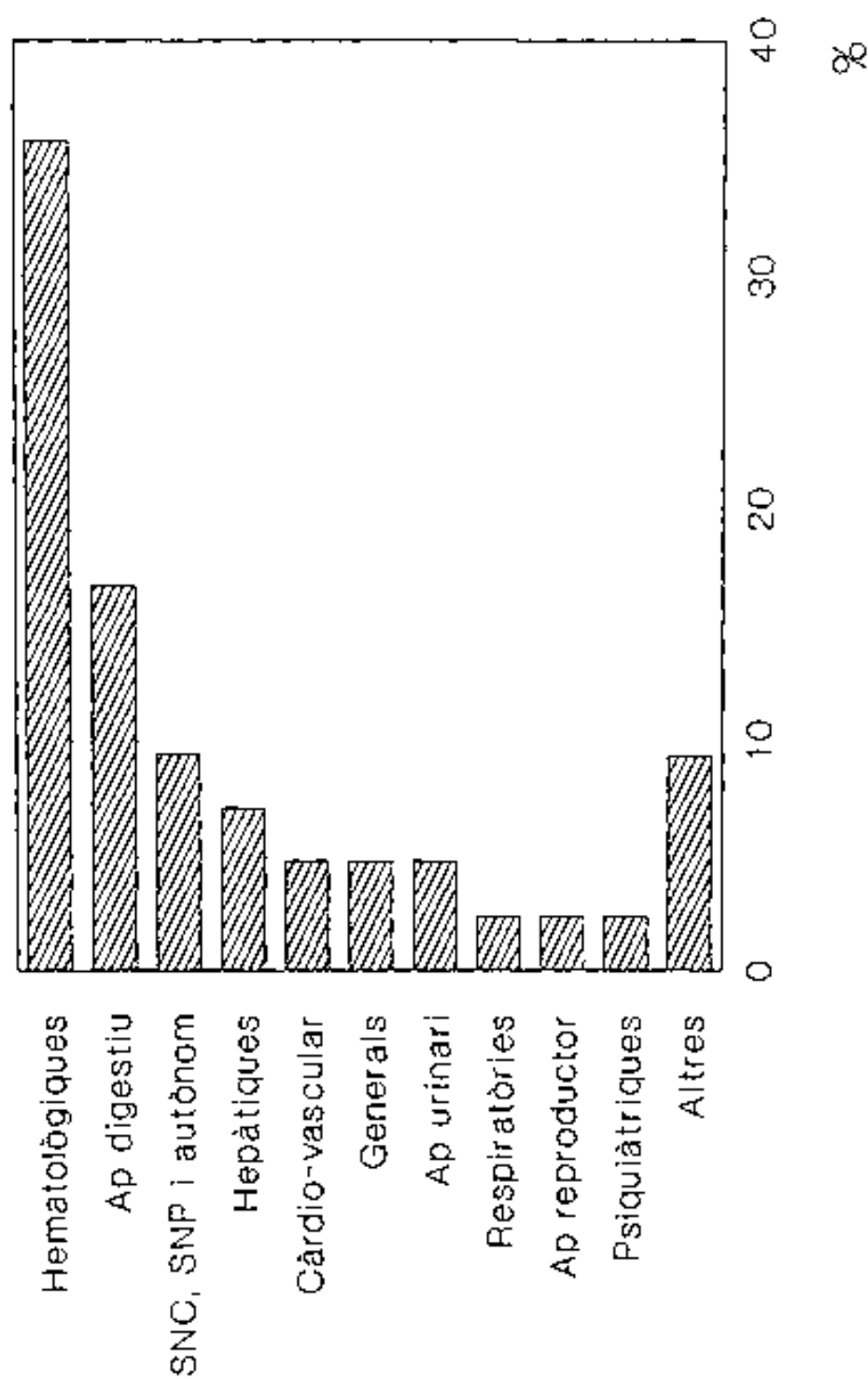


Figura 21.- Perfil de reaccions adverses dels citostàtics.

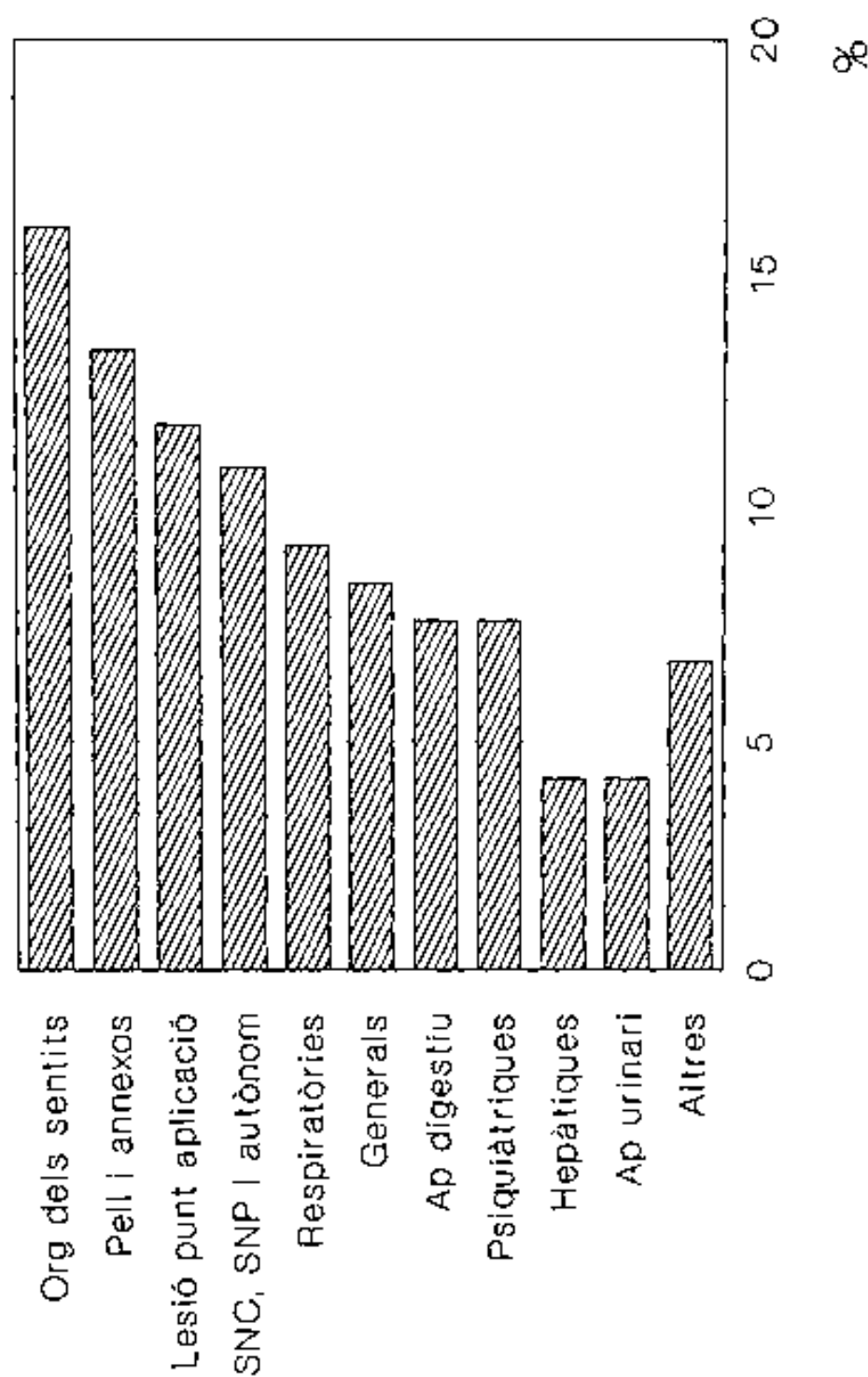


Figura 22.- Perfil de reaccions adverses dels fàrmacs actius sobre els òrgans dels sentits.

Taula 33.- Grups terapèutics implicats en les RAH segons la classificació de la EPhMRA. Distribució segons l'edat.

	0 a 25		26 a 45		46 a 65		≥ 66		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Antiinfecciosos	20	(54,1)	24	(34,3)	15	(19,2)	24	(33,8)	83	(32,4)
Analgèsics i AINE	5	(13,5)	12	(17,1)	12	(15,4)	7	(9,9)	36	(14,0)
Psicofàrmacs	3	(8,1)	10	(14,3)	10	(12,8)	6	(8,5)	29	(11,3)
Aparell cardíoc-vascular	-	-	1	(1,4)	6	(7,7)	13	(18,3)	20	(7,8)
Aparell digestiu	1	(2,7)	8	(11,4)	5	(6,4)	2	(2,8)	16	(6,2)
Aparell gènito-urinari	4	(10,8)	7	(10,0)	1	(1,3)	2	(2,8)	14	(5,5)
Sang i òrg hem	-	-	-	-	5	(6,4)	7	(9,9)	12	(4,7)
Antiepilèptics	3	(8,1)	1	(1,4)	7	(9,0)	-	-	11	(4,3)
Aparell respiratori	-	-	2	(2,9)	4	(5,1)	3	(4,2)	9	(3,5)
Anestèsics	-	-	-	-	4	(5,1)	1	(1,4)	5	(2,0)
Dermatològics	-	-	-	-	2	(2,6)	1	(1,4)	3	(1,2)
Citostàtics	-	-	1	(1,4)	-	-	-	-	1	(0,4)
Altres	1	(2,7)	4	(5,7)	7	(9,0)	5	(7,0)	17	(6,6)
Total	37	(100)	70	(100)	78	(100)	71	(100)	256*	(100)

* En 5 notificacions (amb 7 fàrmacs sospitosos) no hi consta l'edat del pacient.

implicats en les RAH segons l'edat. El nombre total de medicaments és superior al nombre de notificacions perquè algunes d'elles contenen més d'un fàrmac sospitós o es considera que l'efecte indesitjable ha estat produït per una interacció farmacològica. El fet que per a la major part dels grups el nombre de fàrmacs sigui baix i que a més no es disposi del denominador de consum (nombre de prescripcions o de DDDs), fa difícil la interpretació de la taula. La major proporció (54,1%) de RAH per fàrmacs antiinfecciosos es troba en el grup d'edats compreses entre els 0 i els 25 anys, mentre que la major proporció de RAH per fàrmacs del grup de càrdio-vascular (18,3%) correspon al grup d'edat de més de 65 anys.

A la taula 34 es descriu la distribució dels diferents grups terapèutics segons la classificació de la EPhMRA en funció del sexe. Entre les dones els grups de fàrmacs actius sobre l'aparell càrdio-vascular i de psicofàrmacs representen una proporció d'aproximadament el doble respecte als homes. En aquests la proporció de fàrmacs del grup de digestiu i metabolisme és 3,4 vegades superior.

A la taula 35 s'indiquen els grups de medicaments implicats en les RAH, distribuïts segons la gravetat de les mateixes. Sembla que els antiinflamatoris, analgèsics no narcòtics i antigotosos produeixen RAH més greus, al contrari del que succeeix amb els fàrmacs actius sobre l'aparell càrdio-vascular, per als quals la proporció de RAH lleus i moderades representa el 95%. Entre els psicofàrmacs la pro-

Taula 34.- Grups terapèutics implicats en les RAH segons la classificació de la EPhMRA. Distribució segons el sexe.

	homes		dones		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Antiinfecciosos	44	(35,8)	42	(30,7)	86	(33,0)
Analgèsics i AINE	15	(12,2)	21	(15,3)	36	(13,8)
Psicofàrmacs	10	(8,1)	19	(13,9)	29	(11,1)
Aparell cardíoc-vascular	6	(4,9)	15	(10,9)	21	(8,0)
Aparell digestiu	12	(9,8)	4	(2,9)	16	(6,2)
Aparell gènito-urinari	5	(4,1)	9	(6,6)	14	(5,4)
Sang i òrg hem	6	(4,9)	6	(4,4)	12	(4,6)
Antiepilèptics	7	(5,7)	4	(2,9)	11	(4,2)
Aparell respiratori	2	(1,6)	7	(5,1)	9	(3,5)
Anestèsics	2	(1,6)	3	(2,2)	5	(1,9)
Dermatològics	3	(2,4)	-	-	3	(1,2)
Citostàtics	-	-	1	(0,7)	1	(0,4)
Altres	11	(8,9)	6	(4,4)	17	(6,6)
Total	123	(100)	137	(100)	260*	(100)

* No consta el sexe d'un pacient que ha pres 3 fàrmacs implicats en la RAH.

Taula 35.- Grups terapèutics implicats en les RAH segons la classificació de la EPHMRA. Distribució segons la gravetat.

	lleus			moderades			greus			mortals			total		
	n	(%)		n	(%)		n	(%)		n	(%)		n	(%)	
Antiinfecciosos i vacunes	16	(18,0)		61	(68,5)		11	(12,4)		1	(1,1)		89	(100)	
Analgèsics no narcòtics i AINE	5	(13,9)		22	(61,1)		7	(19,4)		2	(5,6)		36	(100)	
Psicofàrmacs	9	(31,0)		16	(55,2)		3	(10,3)		1	(3,4)		29	(100)	
Ap. cardíoc-vascular	5	(23,8)		15	(71,4)		1	(4,8)		-	-		21	(100)	
Ap. digestiu	3	(18,8)		10	(62,5)		3	(18,8)		-	-		16	(100)	
Ap. gènito-urinari	-	-		11	(78,6)		3	(21,4)		-	-		14	(100)	
Sang i òrg hem	7	(58,3)		5	(41,7)		-	-		-	-		12	(100)	
Antiepilèptics	-	-		8	(72,7)		3	(27,3)		-	-		11	(100)	
Ap. respiratori	2	(22,2)		6	(66,7)		1	(11,1)		-	-		9	(100)	
Anestèsics	-	-		-	-		3	(60,0)		2	(40,0)		5	(100)	
Varis	4	(19,0)		13	(61,9)		-	-		4	(19,0)		21	(100)	
Total	51	(19,4)		167	(63,5)		35	(13,3)		10	(3,8)		263	(100)	

porció de RAH lleus és elevada, a expenses de les reaccions adverses de gravetat moderada. Pel que fa als anestèsics, malgrat que hi ha només 5 notificacions, totes elles són greus o mortals.

No s'han trobat diferències estadísticament significatives entre la gravetat de les notificacions de RAH i el nombre de fàrmacs presos. Tampoc no s'ha vist que el nombre de medicaments que rebia aquest grup de pacients estudiats augmentés amb l'edat.

4.2. PATRÓ CLÍNIC DE LES RAH

Tenint en compte les característiques dels diferents tipus de lesió hepàtica descrits en la Introducció (vegeu les taules 12 a 15) i els criteris definits en l'apartat de Pacients, material i mètodes, 155 notificacions (73,1%) s'han pogut qualificar de lesions hepàtiques agudes, 4 (1,9%) corresponen a hepatitis granulomatoses, 5 (2,3%) s'han catalogat com a cròniques, 9 notificacions (4,2%) corresponen a tumors hepàtics i 2 (0,9%) són alteracions de caire vascular. En un d'aquests casos la lesió va associada a un adenoma hepàtic. A més, s'ha notificat la sospita d'un pacient que va desenvolupar una hepatitis vírica de tipus B relacionada amb la vacuna amb virus inactivat d'aquest tipus d'hepatitis. Un altre cas correspon a una síndrome de Reye per acetilsalicilat de lisina, i en tres notificacions (1,4%) hi

consta una lesió en vidre esmerilat en la biòpsia, relacionada amb la ingesta de cianamida i sense simptomatologia clínica aparent (vegeu la taula 36).

En 32 notificacions (15,1%) no s'ha pogut establir el tipus de lesió i les RAH han quedat qualificades com a hepatitis sense especificar.

4.2.1. Lesions agudes

Aproximadament una tercera part de les lesions agudes són quadres d'hepatitis colestàsica. La resta es reparteix entre els quadres citolítics, els mixtos i les alteracions dels enzims hepàtics en proporcions semblants (vegeu la taula 36). La taula 37 mostra la distribució dels quadres aguts segons els principals grups terapèutics implicats. Per a alguns grups terapèutics els nombres són molt baixos i per tant molt inestables. No obstant, sembla que el grup d'analgèsics i antiinflamatoris produeix quadres colestàsics amb més freqüència que els altres grups, probablement a expenses de l'al·lopurinol.

Taula 36.- Patró de les reaccions adverses hepàtiques.

tipus	n	% subtotal	n	% total
lesions hepàtiques agudes			155	(73,1)
h. colestàsica	51	(32,9)		
h. citolítica	34	(21,9)		
h. mixta	35	(22,6)		
alteracions dels enzims hepàtics	35	(22,6)		
total	155	(100)		
hepatitis granulomatosa	4	(100)	4	(1,9)
lesions hepàtiques cròniques			5	(2,3)
HCA	2	(40,0)		
cirrosi hepàtica	1	(20,0)		
altres	2	(40,0)		
total	5	(100)		
tumors hepàtics			9	(4,2)
adenoma benigne	5	(55,5)		
angiosarcoma i colangiocarcinoma	2	(22,2)		
hemangioma	1	(11,1)		
sense catalogar	1	(11,1)		
total	9	(100)		

(continua)

Taula 36.- (Continuació)

tipus	n	% subtotal	n	% total
lesions vasculars			2	(0,9)
hematoma	1	(50,0)		
peliosi hepàtica	1	(50,0)		
total	2	(100)		
altres	5	(100)	5	(2,4)
hepatitis sense especificar	32	(100)	32	(15,1)
total	212 ^a		212 ^a	(100)

^a En un cas es presenta un adenoma hepàtic junt amb peliosi hepàtica.

Taula 37.- Distribució dels diferents tipus de lesions hepàtiques agudes segons els principals grups terapèutics implicats.^a

	h. colestàsica		h. citolítica		h. mixta		alt. enzims hepàtics		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Antiinfeciosos i vacunes	21	(31,1)	23	(47,9)	19	(39,6)	16	(34,8)	79	(37,8)
Analgèsics no narcòtics i AINE	13	(19,4)	10	(20,8)	3	(6,2)	6	(13,0)	32	(15,3)
Psicofàrmacs	8	(11,9)	5	(10,4)	4	(8,3)	7	(15,2)	24	(11,5)
Ap. cardíoc-vascular	2	(3,0)	1	(2,1)	7	(14,6)	6	(13,0)	16	(7,6)
Ap. digestiu	3	(4,5)	2	(4,2)	5	(10,4)	3	(6,5)	13	(6,2)
Sang i òrg hem	3	(4,5)	-	-	-	-	5	(10,9)	8	(3,8)

(continua)

Taula 37.- (Continuació)

	h. colestàsica		h. citolítica		h. mixta		alt. enzims hepàtics		total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Antiepilèptics	3	(4,5)	2	(4,2)	3	(6,2)	1	(2,2)	9	(4,3)
Ap. respiratori	1	(1,5)	3	(6,2)	1	(2,1)	-	-	5	(2,4)
Varis	13	(19,4)	2	(4,2)	6	(12,4)	2	(4,3)	23	(11,0)
Total	67	(100)	48	(100)	48	(100)	46	(100)	209 ^b	(100)

^a Segons la classificació de la tPMMRA excepte per al bendazac que s'ha inclòs en el grup dels AINE i per a dues notificacions de fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori que s'han classificat al grup dels antibiòtics.

^b Correspon a 155 notificacions. El nombre de fàrmacs implicats en una mateixa notificació pot ser més d'un o pot sospitar-se l'existència d'una interacció.

4.2.1.1. Hepatitis colestàsiques

Tal com s'ha esmentat anteriorment, els 51 episodis d'hepatitis colestàsiques constitueixen un 33% del total de notificacions de lesions hepàtiques agudes i un 24% del total de les de RAH. D'aquestes, cinc són colestasis pures (1 per al·lopurinol, 1 per cianamida, 1 per diclofenac, 1 per propionat d'eritromicina, 1 per metiltestosterona i enantat de testosterona) i dues són dissociades (per carbamazepina i amfotericina B) sense que es pugui parlar d'hepatitis granulomatosa.

El grup farmacològic implicat en primer lloc és el d'antiinfecciosos i vacunes amb 17 notificacions i 21 fàrmacs sospitosos (un 31,3% del total de fàrmacs implicats en aquests tipus de lesió). Destaca la combinació d'isoniazida amb rifampicina (4 notificacions), el ketocanazol (4 notificacions), el cotrimoxazol (5 notificacions) i les diferents sals d'eritromicina (3 notificacions). La notificació restant correspon a l'amfotericina B. Segueix després el grup d'antiinflamatoris no esteroïdals, analgèsics no narcòtics i antigotosos, amb 12 notificacions i 13 fàrmacs implicats (19,4% del total de fàrmacs). En 4 d'aquestes el fàrmac sospitós va ser l'al·lopurinol, en 2 el piroxicam, en 2 el paracetamol (en un cas junt amb l'àcid acetilsalicílic), en 2 el diclofenac i en 2 el naproxè.

El tercer grup farmacològic implicat en quadres d'hepatitis colestà-

sica correspon al dels psicofàrmacs, amb 6 notificacions i 8 fàrmacs sospitosos (11,9%): 2 per levomepromazina (una d'elles junt amb amitriptilina), una per amineptina, una per Largatrex® (associació de clorpormazina, trihexifenidil i heptaminol), una per imipramina i la darrera per Tropargal® (nortriptilina i diazepam).

La mitjana ($\pm$ DE) del període d'inducció dels quadres d'hepatitis colestàsica és de $29,4 \pm 41,3$ dies (min=<1; màx=184) (mediana=14,5) i la de la recuperació és de $32,7 \pm 28,8$ dies (min=1; màx=115) (mediana=29; mode=13). En un 36% dels pacients el quadre va aparèixer en la primera setmana de tractament; en un 22% entre la segona i la tercera; un 16% en la quarta i la resta (26%) després d'un mes de tractament.

Al voltant d'un 40% dels pacients es van recuperar en les dues primeres setmanes després de la retirada del tractament; aproximadament un 15% en la quarta setmana i gairebé un 45% més enllà del mes.

En 11 notificacions (21,6%) la RAH es va presentar associada a manifestacions d'hipersensibilitat (eosinofília i/o febre, erupció cutània, urticària, etc.). En quatre d'aquestes hi havia antibiòtics implicats (dos per ketoconazol, una per propionat d'eritromicina, una per cotrimoxazol) i en tres antiepilèptics (dos per carbamazepina i una per fenobarbital). La resta inclou l'al·lopurinol (2 casos), la cianamida i la d-penicil·lamina.

Un 84,3% (43) dels quadres d'hepatitis colestàsica van ser de gravetat moderada, 9,8% (5) greus i la resta (5,9%) (3) de caràcter lleu. No n'hi va haver cap de desenllaç mortal.

4.2.1.2. Hepatitis citolítiques

En 34 notificacions de lesions hepàtiques agudes (21,9%) el quadre va ser una hepatitis de tipus citotòxic o citolític. Això suposa un 16% de totes les RAH. El grup farmacològic més implicat també correspon en primer lloc al dels antiinfecciosos i vacunes amb 14 notificacions i 23 fàrmacs implicats (47,9% del total de fàrmacs implicats en aquest tipus de lesió); 8 d'aquests corresponen al grup dels tuberculostàtics -sols o en combinació-. La resta es distribueix en 4 notificacions, en les quals el fàrmac sospitós era l'eritromicina i en 2 va ser la combinació d'amoxicil·lina amb l'àcid clavulànic.

El segon lloc l'ocupa el grup dels fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor amb 7 notificacions que es reparteixen entre 10 fàrmacs diferents (20,8% del total de fàrmacs): bendazac (3 notificacions), indometacina (2 casos), aurotioglucosa, glafenina, paracetamol, piroxicam i acetilsalicilat de lisina.

El tercer grup en ordre de freqüència és el dels psicofàrmacs, amb 4

notificacions i 5 fàrmacs implicats (10,4% del total). Una correspon a l'amineptina, una a l'iproniazida, una a l'haloperidol i una a la combinació a dosis fixes de melitracè amb flupentixol (Deanxit®).

La mitjana ($\pm$ DE) del període d'inducció dels quadres d'hepatitis citolítica és de $18,4 \pm 17,6$ dies (mín=<1; màx=60; mediana=15) i la de la recuperació és de $27,2 \pm 22$ dies (mín=1; màx=94; mediana=20). En un 41,4% dels malalts la RAH va aparèixer en la primera setmana de tractament; en 27,6% entre la segona i la tercera, en un 6,9% en la quarta i un 24,1% a partir del mes de tractament.

Un 42,8% dels pacients es van recuperar en les dues primeres setmanes de la retirada del fàrmac sospitós, un 19% ho van fer durant el primer mes, i un 38,1% a partir del mes.

Només en dos casos (5,9%) consten manifestacions d'hipersensibilitat. Els medicaments implicats van ser el triflusal i l'associació de rifampicina amb isoniazida.

Un 58,9% d'aquestes hepatitis (20) van ser de gravetat moderada, 29,4% (10) greus, 8,8% (3) lleus i una mortal (2,9%). En aquesta el fàrmac implicat va ser l'aurotioglucosa.

4.2.1.3. Hepatitis mixtes

En 35 notificacions (22,6%) es descrivien quadres d'hepatitis de tipus mixt. Això suposa un 16,5% de totes les RAH. El grup farmacològic més també va ser el d'antiinfecciosos i vacunes amb 14 notificacions i 19 fàrmacs implicats (39,6 % del total de fàrmacs implicats en aquests tipus de lesió). Sis van correspondre a les diferents sals i esters d'eritromicina, 4 a tuberculostàtics (tres casos són combinacions a dosis fixes de 2 ó més fàrmacs), 2 a ketoconazol, una a l'amodiaquina i una altra a la dapsona.

El segon grup va ser el dels fàrmacs actius sobre l'aparell cardíovascular amb 5 notificacions i 7 fàrmacs sospitosos (14,6% del total de fàrmacs), 4 de les quals corresponen a la metildopa -una d'elles amb diltiazem i nitroglicerina i.v.- i l'altra a l'aprimidina. Seguien els fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu, amb 5 notificacions (3 a la sulfasalazina, una a la tritocina i una a la cimetidina). Representen el 10,4% del total de fàrmacs relacionats amb aquest tipus de lesió.

La mitjana ($\pm$ DE) del període d'inducció dels quadres d'hepatitis mixta va ser de $36,4 \pm 45,5$ dies (mín=1; màx=181; mediana=21; mode= 7), i la de la recuperació de $28,7 \pm 35,5$ dies (mín=<1; màx=162). El quadre d'hepatitis mixta va aparèixer en la primera setmana de tractament en un 25% dels pacients. En un altre 25% es va produir entre la

segona i tercera setmana. En el 50% restant el període d'inducció va ser de més de tres setmanes. Més d'un 50% de pacients es van recuperar durant les dues setmanes següents a la retirada del fàrmac implicat. Gairebé un 20% ho van fer entre la tercera i la quarta setmana i per a la resta -aproximadament un 30%- la recuperació de l'hepatitis mixta es va observar a partir del mes.

En 10 notificacions (28,6%) hi constaven signes i símptomes suggestius d'hipersensibilitat. En tres casos el fàrmac sospitós va ser sulfasalazina i en dos l'eritromicina. La resta de les notificacions incloïa la fenitoïna, la imipramina, el piroxicam amb l'isofluorà, la dapsona i l'halotà.

La gravetat es va distribuir de la següent manera: 2 (5,7%) van ser lleus, 26 (74,3%) moderades, 3 (8,6%) greus i 4 (11,4%) mortals (1 per l'azatioprina, una altra per la iproniazida, una pel piroxicam i la darrera per l'amodiaquina).

4.2.1.4. Alteracions dels enzims hepàtics

Trenta-cinc casos es van qualificar com a alteracions dels enzims hepàtics (22,6%), un 16,5% del total de RAH, sense que es pogués parlar d'hepatitis. D'aquests, la majoria (25) eren augments de les transa-

minases soles, 5 eren mixtes, en 4 només hi constava un augment de la fosfatasa alcalina i de la γ -GT, i en un cas només hi havia un augment aïllat de la γ -GT.

Els grups farmacològics implicats van ser: antiinfecciosos i vacunes (13 notificacions amb 16 fàrmacs sospitosos) (34,8% del total de fàrmacs implicats en aquests quadres), cardíoc-vascular i analgèsics i antiinflamatoris amb 6 notificacions -i sis especialitats implicades-, psicofàrmacs amb 5 notificacions i 7 fàrmacs sospitosos, i sang amb 5 notificacions que corresponen a 5 fàrmacs diferents.

Entre els antibiòtics destaquen 3 notificacions relatives a eritromicina, 3 a ketoconazol (una d'elles junt amb ceftazidima), i 3 a isoniazida (una d'elles amb rifampicina). La resta es reparteix entre zidovudina, cefradina i una notificació en la qual s'impliquen tres antibiòtics diferents (el cloramfenicol, la vancomicina i la bencilpenicil·lina sòdica).

En el grup de fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular s'hi troben 6 notificacions amb 6 fàrmacs sospitosos (13% del total de fàrmacs): una per Ameride® -combinació a dosis fixes d'amilorida i hidroclorotiazida-, una per xipamida, una per diltiazem, una per mg tildopa, una per clortalidona i una per aprindina (junt amb l'alprazolam en diferent especialitat).

Entre els analgèsics, antiinflamatoris no esteroïdals i altres fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor hi ha 6 notificacions d'alteracions dels enzims hepàtics que corresponen a 6 fàrmacs (13% del total): dues per àcid acetilsalicílic, una per paracetamol, una per proglumetacina, una per flurbiprofè i en la darrera el fàrmac sospitós és l'al.lopurinol.

En el grup dels psicofàrmacs s'hi troben 5 notificacions amb 7 possibles fàrmacs implicats (15,2% del total de fàrmacs relacionats amb alteracions dels enzims hepàtics). Dues s'associen a la maprotilina, una al Deanxit® (combinació a dosis fixes de melitracè i flupentixol, ambdós sospitosos), una a l'amitriptilina, una a l'alprazolam i una al clorazepat dipotàssic.

Finalment, en el grup dels fàrmacs actius sobre la sang i òrgans hematopoiètics consten 5 notificacions amb 5 fàrmacs sospitosos (10,9% del total). Aquests són en dos casos el gemfibrozil, en dos més l'heparina i en el darrer el fenofibrat.

La mitjana ($\pm$ DE) del període d'inducció de les alteracions dels enzims hepàtics va ser de $55 \pm 89,3$ dies (mín=<1; màx=344; mediana=20), i la de la recuperació de $22,8 \pm 20,4$ dies (mín=<1; màx=96, mediana=19; mode=31). Aproximadament en una quarta part dels pacients (26,5%) l'alteració dels enzims hepàtics es va produir durant la primera setmana de tractament. En un 32,3% s'observà entre la segona i

tercera setmana, i al voltant d'un 40% de pacients el període d'inducció va ser de més de tres setmanes. Pel que fa a la recuperació en una proporció important (42%) el quadre va remetre durant les dues primeres setmanes, en un 29% durant la tercera i la quarta setmana i en un 29% ho va fer a partir del mes.

Només en un cas (2,8%) la RAH es va acompanyar de manifestacions d'hipersensibilitat -febre, eosinofília i vasculitis-. El fàrmac possiblement implicat va ser la fenitoïna junt amb el iotalamat de meglumina.

La gravetat d'aquests quadres va ser en general lleu, excepte en 5 casos, en els quals la RAH es va acompanyar d'altre tipus d'afectació sistèmica (cutània, hematològica, etc.).

4.2.2. Hepatitis granulomatoses

En quatre notificacions (1,9%) el quadre es va qualificar d'hepatitis granulomatosa (confirmada per la biòpsia). En dues d'elles el fàrmac sospitós va ser el cotrimoxazol, en una l'aprindina junt amb l'Ameride® (combinació a dosis fixes d'amilorida i hidroclorotiazida), i en la darrera s'hi va implicar la metildopa.

Pel que fa al període d'inducció de les hepatitis granulomatoses, no

se sap en 2 notificacions, en una altra -per cotrimoxazol- va ser de 2 dies, i en l'altra -per Ameride® i aprindina- va ser de menys d'un mes.

La durada de la RA només constava en aquestes dues mateixes notificacions i va ser de 6 i 12 dies respectivament. L'altra hepatitis granulomatosa, per cotrimoxazol, es va recuperar en 22 dies, mentre que la relacionada amb la metildopa continuava al cap de més d'un mes.

Una hepatitis granulomatosa relacionada amb el cotrimoxazol va cursar també amb vasculitis de tipus leucocitoclàstic.

Totes elles van ser de gravetat moderada.

4.2.3. Lesions cròniques

En 5 notificacions (2,3%) es feia referència a quadres de lesions hepàtiques cròniques. En dos pacients es descrivien quadres d'hepatitis crònica activa; en un d'ells el fàrmac implicat va ser la fenitoïna i en l'altre la cianàmida. En una notificació hi constava una cirrosi hepàtica possiblement relacionada amb la ingesta crònica de paracetamol (a més aquest pacient prenia habitualment infusions de plantes medicinals). En dos casos addicionals referents a lesions he-

pàtiques cròniques hi estaven implicats fàrmacs analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals. Un corresponia a l'àcid acetilsalicílic i en l'altre cas els fàrmacs sospitosos eren el diclofenac, el naproxè, l'amitriptilina i el diazepam.

En totes aquestes notificacions el període d'inducció va ser llarg. En una va ser desconegut i en les altres va variar des de 4 mesos (la que implicava el paracetamol) fins a 16 anys (la que feia referència a la fenitoïna).

El període de recuperació era desconegut per a totes elles i la durada de la RAH va ser, per definició, d'un mínim de 6 mesos. En la notificació que implicava la fenitoïna, els autors de la publicació (Riera Velasco et al., 1986) suggerien un mecanisme d'hipersensibilitat malgrat que no hi havia manifestacions sistèmiques d'al·èrgia.

En tres casos la gravetat va ser moderada i en dos greu.

4.2.4. Lesions tumorals

Les lesions tumorals recollides representen un 4,2% de les RAH i inclouen 4 notificacions d'adenomes hepàtics benignes per contraceptius orals i un altre per oximetolona. En relació amb aquest fàrmac

també es disposa d'una altra notificació de neoplàsia que no es va poder catalogar (el metge sospitava que es tractava d'un adenoma, un angioma o bé un hepatocarcinoma). S'han recollit dos casos d'angiosarcoma hepàtic i colangiocarcinoma pel contrast radiològic Thorotrast® (diòxid de tori) (Bruguera et al., 1985; Gras Borrrell et al., 1985). En una altra notificació el metge descrivia el desenvolupament d'un hemangioma relacionat amb la ingesta de retinol durant 4 anys.

Pel que fa al període d'inducció de la lesió tumoral en aquests nou casos, va variar entre 3, 4 i 37 anys. Els dos casos de colangiocarcinoma i angiosarcoma van tenir lloc al cap de 25 i 37 anys de l'exposició al contrast radiològic Thorotrast®.

L'aparició d'adenoma hepàtic relacionat amb la ingesta d'hormones sexuals va variar entre 4 i 16 anys. Excepte els dos casos mortals i dos més que no s'havien recuperat al cap de 6 o més mesos (hemangioma i neoplàsia sense especificar), els altres varen ser intervinguts quirúrgicament i van presentar una bona evolució.

La gravetat d'aquests quadres va ser moderada, excepte la dels dos angiosarcomes (mortals) i el quadre tumoral sense catalogar (greu).

4.2.5. Lesions vasculars

Pel que fa a les lesions vasculars hepàtiques (0,9%), s'ha recollit un cas d'hematoma hepàtic per contraceptius orals i una peliosis hepàtica -la pacient desenvolupà també un adenoma- també pels mateixos fàrmacs. Ambdós quadres han estat greus i han aparegut al cap de 8 i 16 anys de tractament respectivament.

4.2.6. Altres lesions hepàtiques

En 32 notificacions (15,1%) s'especificava l'aparició d'una hepatitis però no hi constaven valors de l'analítica ni la biòpsia; per tant s'han qualificat com a hepatitis sense especificar. El grup farmacològic més nombrós en aquest tipus va ser el d'antiinfeciosos, amb 9 notificacions (6 a tuberculostàtics, 2 a eritromicina, una a cloxacil·lina) que suposen un 28% dels fàrmacs implicats en aquests quadres. Segueixen els grups d'analgèsics i psicofàrmacs amb 4 notificacions cadascun (12,5%). Entre els analgèsics s'hi troben tres casos relacionats amb la ingesta de diclofenac i un amb naproxè. Pel que fa al dels psicofàrmacs, en 2 notificacions es va implicar la iproniazida, en una l'amineptina i en la darrera el clobazam.

En 6 d'aquestes notificacions (18,8%) es descrivien manifestacions

suggestives d'hipersensibilitat. Els fàrmacs que prenen aquests pacients van ser en 2 casos l'associació de rifampicina amb isoniazida, en un sulfasalazina, en un eritromicina, en un fenitoïna i en un clobazam junt amb Tonopan® (combinació a dosis fixes de propife-nazona, cafeïna i dihidroergotamina).

Pel que fa a la gravetat, 3 van ser lleus (9,4%), 25 moderades (78,1%), 3 greus (9,4%) i una mortal (3,1%) (la relacionada amb la ingesta d'halotà).

4.3. DESCRIPCIÓ DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES DELS FÀRMACS IMPLICATS

4.3.1. Antiinfecciosos i vacunes

La figura 23 mostra la distribució dels diferents fàrmacs d'aquest grup segons la classificació de la EPhMRA.

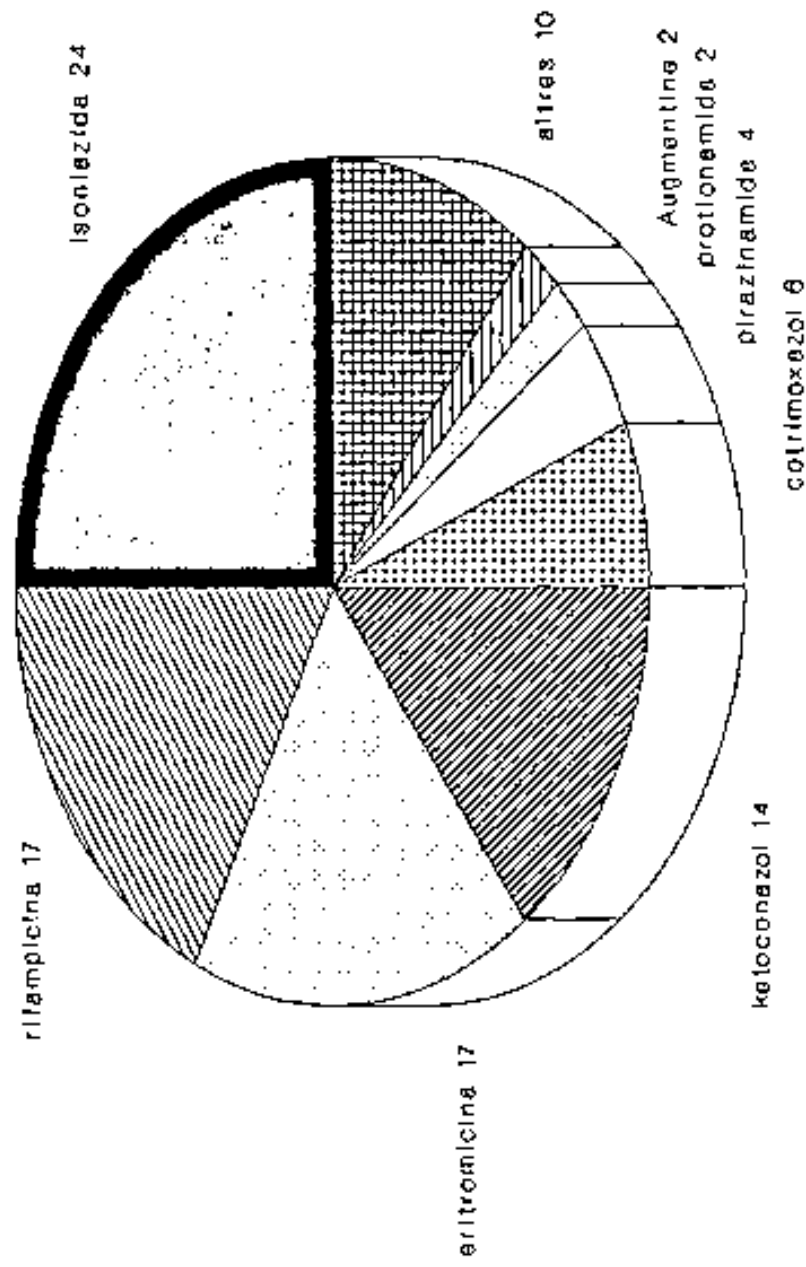


Figura 23.- Distribució dels diferents fàrmacs del grup dels antibiòtics (segons la classificació

de la EPHMRA) sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs

sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

4.3.1.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb les diferents sals i esters d'eritromicina

En el període que comprèn l'estudi s'han rebut 18 notificacions de possible hepatotoxicitat associada a l'ús d'eritromicina (vuit per propionat, quatre per etilsuccinat, dues per estolat, tres per estearat i en una es desconeix el tipus de sal implicat) (vegeu figura 24). Dotze procedeixen de Catalunya i la resta de Navarra. La majoria (9) es varen notificar l'any 1987, cinc l'any 1988, dues l'any 1986 i les altres dues els anys 1985 i 1984 respectivament.

En 8 casos (44,4%) la relació de causalitat va ser qualificada com a probable i en la resta (55,5%) com a possible. No obstant, en dos dels 10 casos del grup de possibles (números 5 i 8), l'aparició d'eosinofília i febre en un d'ells i d'eosinofília sola en l'altre fa augmentar la sospita de iatrogènia.

Les seves característiques més rellevants s'exposen a la taula 38.

En dos casos (números 2 i 11) es disposa de biòpsia hepàtica compatible amb hepatitis tòxica.

L'edat mitjana ($\pm$ DE) de tot el grup és de $44,0 \pm 20,4$ anys (mín=11; màx=86). Dotze notificacions (66,7%) corresponen a dones, amb una edat mitjana ($\pm$ DE) de $40,7 \pm 20,3$ anys (mín=11; màx=67). Les altres

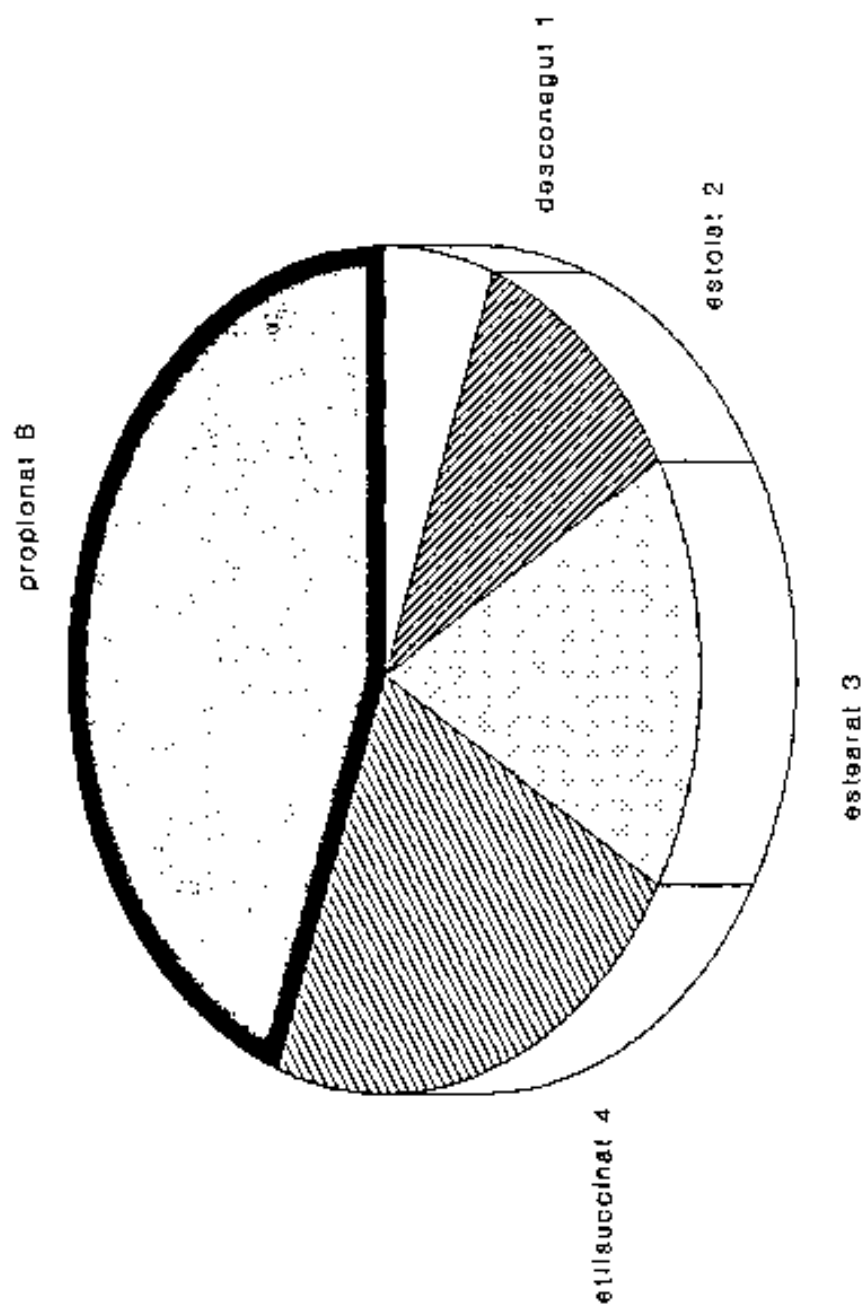


Figura 24.- Distribució de les diferents sals i esters d'eritromicina implicats en les RAH (cal tenir en compte que en una mateixa notificació poden haver-hi altres fàrmacs també implicats).

Taula 38.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a les diferents sals i esters d'eritromicina.

n° pacient	Edat/ sexe	Sal	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
1	66/M	-	2/21 d	19	citòlisi	persisteix ↑ TA al 14 m	bronquitis aguda	teofil·lina ^a Ameride [®]	No serologia. ECO normal. OH fins fa 6 anys (γ-GT nor- mal).
2	37/F	EST	2/15 d	8	míxt	8	bronquitis aguda	teofil·lina ^a salbutamol	Serologia negati- va. ECO normal. Biòpsia compati- ble. No hàbits tò- xics.
3	38/M	EST	1,5/1 d	< 1	colestasi	1 ^b	pneumònia	-	Prèviament nàusees i vòmits amb la ma- teixa especialitat. ECO: parets bufeta engruixides. No se- rologia. NC hàbits tòxics.
4	54/F	EST	1/-	60	citòlisi	-	periodonti- tis	indometacina ^a	Serologia negativa VHA i VHB. NC hà- bits tòxics.

(continua)

Taula 38.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Sal	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
5	11/F	EL	2/11 d	11	míxt	9	pneumònia per Mycoplasma	-	Cursa amb febre i eosinofília. No se- rologia. No hàbits tòxics.
6	43/M	EL	4/7 d	7	citòlisi	1 ^b	bronquitis aguda	acetilcisteïna	No serologia. NC hà- bits tòxics.
7	61/F	ESC	2/8 d	6	míxt	13	pneumònia	-	Cursa amb febre i eosinofília. Sero- logia negativa. NC hàbits tòxics.
8	67/F	ESC	2/12 d	12	hepatitis	20	pneumònia per Mycoplasma	-	Cursa amb eosinofí- lia. No serologia. NC hàbits tòxics.
9	40/M	ESC	2/10 d	10	alt. ez. hep	30	pneumònia	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
10	86/M	ESC	2/7 d	10	míxt	20	pneumònia intersticial	-	Serologia negativa. No hàbits tòxics.

(continua)

Taula 38.- (Continuació)

n. pacient	Edat/ sexe	Sal	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
11	38/F	P	2/15 d	15	colestasi pura	7	-	-	Cursa amb febre, pruïja, eosinofília. Serologia VHB negati- va, biòpsia compati- ble, ECO normal. NC hàbits tòxics. (Ortu- ño et al., 1984).
12	32/M	P	2/11 d	11	citòlisi	14	prostatitis aguda	-	Serologia negativa VHB i CMV. ECO nor- mal. No hàbits tò- xics.
13	11/F	P	0,5/15 d	15	hepatitis	3 ^b	pneumònia	-	No serologia. No hà- bits tòxics.
14	46/F	P	2/10 d	10	mixt	10	pneumònia	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
15	26/F	P	2/10 d	10	alt. ez. hep.	30	pneumònia	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
16	60/F	P	2/15 d	-	colestasi	-	pneumònia	-	Serologia negativa. No ECO. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 38.- (Continuació)

n ^o pacient	Edat/ sexe	Sal	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
17	19/F	P	2/14 d	13	mixt	22	pneumònia	ambroxol carbamazepina	Serologia VHB nega- tiva. NC hàbits tò- xics.
18	59/F	P	1,5/11 d	11	alt. ez. hep.	13	pneumònia	bromhexina codeïna difenhidramina efedrina noscapina papaverina	No serologia. NC hàbits tòxics.

^a S'han considerat també com a fàrmacs sospitosos d'haver produït la RAH.

^b Recuperació clínica.

EST = estearat; EL = estolat; ESC = etilsuccinat; P = propionat; OH = ingesta d'alcohol; NC = no consta.

sis (33,3%) corresponen a homes, amb una edat mitjana ($\pm$ DE) de $50,8 \pm 20,8$ anys (mín=32; màx=86). Destaca que les dones són més joves però no hi ha diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

La dosi diària va variar entre 0,5 i 4 grams ($\bar{x} \pm DE = 1,9 \pm 0,7$ grams; mín=0,5; màx=3) i la durada del tractament entre 8 i 14 dies ($\bar{x} \pm DE = 11,0 \pm 4,6$ dies; mín=<1; màx=21).

El període d'inducció de la RAH va variar, en la majoria dels pacients, entre 9 i 13,5 dies ($\bar{x} \pm DE = 13,4 \pm 12,7$ dies; mín=<1; màx=60). El període de recuperació, en la major part dels casos, oscil·lava entre 8 i 30 dies ($\bar{x} \pm DE = 16,3 \pm 8,0$ dies; mín=1; màx=30). En 3 notificacions no es disposava d'aquesta informació, bé que per al primer pacient les TA persistien alterades al cap d'un mes i mig.

Pel que fa al patró d'hepatotoxicitat, 6 episodis (33,3%) s'han qualificat com a hepatitis de tipus mixt (2 per etilsuccinat, 2 per propionat, 1 per estolat i 1 per estearat). El període d'inducció oscil·lava entre 6 i 13 dies i el de recuperació entre 8 i 22 dies. L'edat dels malalts variava entre 11 i 86 anys. Aquestes notificacions corresponen a cinc dones i un home.

En quatre malalts (22,2%) l'efecte indesitjable es pot qualificar com

a una citòlisi (una per propionat, una per estolat, una per estearat i en un cas no es disposava d'informació sobre el tipus de sal d'eritromicina implicada). El seu període d'inducció oscil·lava entre 7 i 60 dies i el de recuperació només constava en un cas i va ser de 14 dies. Es tracta de 3 homes i una dona. Les edats d'aquests malalts eren de 66, 54, 43 i 32 anys.

En tres casos (16,6%) el patró va ser de tipus colestàsic (dos per propionat -un d'ells corresponia a una colestasi pura- i un per estearat). Eren dues dones (de 38 i 60 anys) i un home (38 anys). Només es disposava d'informació sobre el període d'inducció i recuperació per al pacient n° 11 (15 i 7 dies respectivament).

En 3 casos més (16,6%) la lesió es va qualificar com a una alteració dels enzims hepàtics (dues per propionat i una per etilsuccinat). Corresponen a dues dones i un home, de 26, 59 i 40 anys. Cal destacar que el període de recuperació de dos casos d'aquest grup (números 9 i 15) va ser dels més llargs (30 dies), junt amb el cas n° 1, en el qual les TA persistien elevades al cap d'un mes i mig de seguiment. El període d'inducció de la RAH en aquests malalts va ser de 10-11 dies.

En els pacients n° 8 i 13 (dues dones de 67 i 11 anys respectivament) la patologia de l'hepatitis no es va poder caracteritzar.

Si s'analitza el patró de toxicitat hepàtica per a cada sal, no s'observa el predomini de cap d'ells sobre els altres.

El període d'inducció de la toxicitat hepàtica atribuïda a l'estearat va ser de 8, 1 i 60 dies respectivament en les tres notificacions recollides. Per a l'estolat va ser d'11 i 7 dies. Per a l'etilsuccinat variava entre 6 i 12 dies i per al propionat oscil·lava entre 10 i 15 dies. Si bé el nombre de casos és baix, no sembla que hi hagi diferències entre les diferents sals.

Només es disposa d'informació sobre el període de recuperació de l'episodi descrit en el cas n° 2 del grup de l'estearat. Aquest va ser de 8 dies. El mateix succeeix en el grup de l'estolat; el període de recuperació en el pacient n° 5 va ser de 9 dies. Per a l'etilsuccinat va variar entre 13 i 30 dies i per al propionat entre 7 i 30 dies.

No hi va haver diferències estadísticament significatives en el període de recuperació entre aquests dos darrers grups, però no es pot emetre cap judici sobre els altres degut al baix nombre de casos.

Pel que fa a les característiques clíniques dels quadres d'hepatotoxicitat, en 4 casos (22,2%) el pacient va presentar hepatomegàlia (n°s 4, 11, 12 i 13) i en 4 (22,2%) dolor abdominal (n°s, 6, 11, 14 i 16). El cas n° 1 va cursar amb vòmits i fíatulència, probablement deguts a

la intoxicació per teofil·lina que el pacient presentava simultàniament. En quatre pacients (22,2%) (n^{os} 5, 7, 8 i 11) es va enregistrar eosinofília i febre -bé que en el cas n^o 8 no constava l'existència de febre- fet que suggereix un mecanisme d'hipersensibilitat o immunoal·lèrgic. En dues notificacions el patró va ser mixt, en una va ser una hepatitis sense especificar i en la darrera va ser una colestasi pura.

La majoria dels casos (66,6%) van ser de gravetat moderada. Cal assenyalar però, dos casos greus: el n^o 4 va cursar amb una citòlisi important (GOT = 1488 U/L; GPT = 1718 U/L) amb una bilirubina directa de 9,1 mg/dl; γ -GT = 166 U/L i FA = 491 U/L. El quadre continuava als 80 dies. La pacient -de 54 anys- havia pres estearat d'eritromicina (1 g al dia) per al tractament d'una periodontitis. A més, havia rebut indometacina. El cas n^o 17 era una noia de 18 anys que va rebre propionat d'eritromicina (2 g al dia) durant dues setmanes per a una pneumònia. Al cap de 13 dies va aparèixer una hepatitis colestàsica, amb necrosi hepàtica i hepatomegàlia. El quadre va remetre aproximadament al cap d'un mes.

D'altra banda, quatre episodis han estat catalogats de lleus. Tres d'ells corresponen a alteracions dels enzims hepàtics sense manifestacions clíniques (n^{os} 9, 15 i 18) i el quart (n^o 13) va ser una hepatitis sense especificar, amb alteracions enzimàtiques lleus i de curta durada.

La majoria dels pacients (66,7%) van rebre l'eritromicina per al tractament d'una pneumònia; tres malalts per a una bronquitis aguda, un per a una periodontitis i el darrer per a una prostatitis. En el cas n° 11 no hi consta la indicació.

Sis pacients prenen altres fàrmacs durant el mateix període de temps en què reberen l'eritromicina i se'ls varen retirar en aparèixer la RAH. De tots aquests, no s'han considerat relacionats amb l'aparició de la RAH l'Ameride® (combinació a dosis fixes d'hidroclorotiazida i amilorida) ni la carbamazepina, ja que feia temps que els prenien. A més, per a aquesta darrera es va produir una reexposició sense que es reproduís la lesió hepàtica. S'ha optat per considerar la indometacina i la teofil·lina com a possiblement relacionades amb la RAH -i per tant sospitoses junt amb l'eritromicina- segons els criteris de l'algoritme aplicat i sobretot per les referències bibliogràfiques al respecte. Per a la resta dels fàrmacs presos per aquests pacients no s'ha establert la seva possible hepatotoxicitat.

A la taula 39 es presenta el consum de les diferents sals i esters d'eritromicina per anys a Catalunya, expressat en DDD/1.000 hab/dia. La taula 40 mostra l'estimació del risc d'hepatotoxicitat per a cada sal d'eritromicina. Si bé el nombre de casos és molt baix, sembla que l'estolat no seria l'única sal hepatotòxica. L'estimació del risc per a aquesta sal és de 0,71 casos/ 10^6 DDD, la de l'estearat és de 0,27 casos / 10^6 DDD, la de l'etilsuccinat de 1,18 casos/ 10^6 DDD, i la del propionat -la més elevada- és de 3,35 casos/ 10^6 DDD.

Taula 39.- Consum de les diferents sals i esters d'eritromicina per anys en DDD/1.000 hab/dia a Catalunya.

	1983 ^a	1984	1985	1986	1987	1988	total
Estearat	0,36	0,39	0,42	0,39	0,01	0,06	1,63
Estolat	0,15	0,13	0,12	0,11	0,08	0,07	0,66
Etilsuccinat	0,07	0,10	0,12	0,15	0,24	0,84	1,52
Propionat	0,15	0,13	0,15	0,15	0,15	0,11	0,84
Total	0,73	0,75	0,81	0,80	0,48	1,08	4,65

^a Estimació a partir del consum dels altres anys.

Taula 40.- Freqüència de RAH notificades per a les diferents sals d'eritromicina.

Sal	n ^a	DDD/1.000 hab/dia	10 ⁶ DDD ^b	casos/10 ⁶ DDD
Estearat	1	1,63	3,68	0,27
Estolat	1	0,66	1,41	0,71
Etilsuccinat	4	1,52	3,40	1,18
Propionat	6	0,84	1,79	3,35

^a Són només notificacions del centre de Catalunya.

^b Són milions de DDDs dispensades en els sis anys de l'estudi.

4.3.1.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb el cotrimoxazol

S'han rebut 7 notificacions d'hepatotoxicitat relacionada amb el cotrimoxazol (trimetoprim més sulfametoxazol). Totes elles procedeixen de Catalunya i una correspon a una publicació (Acero et al., 1985). Les seves principals característiques es mostren a la taula 41.

En 3 casos (42,8%) (n^{os} 1, 3 i 7) la relació de causalitat va quedar qualificada com a definida. La resta es va repartir entre 2 probables (28,6%) i 2 possibles (28,6%).

En quatre casos (57,1%) es va practicar una biòpsia hepàtica. En 2 d'ells es va diagnosticar una hepatitis granulomatosa i en la resta hepatitis colèstàsica. En els tres casos en què es disposa d'informació sobre la realització d'una ecografia abdominal, aquesta va ser normal.

L'edat dels pacients que varen presentar una RAH per cotrimoxazol va variar des de 33 a 76 anys. Quatre notificacions (57,1%) corresponien a dones d'edats entre 33 i 76 anys, mentre que les 3 restants (42,9%) corresponien a homes. Les seves edats respectives van ser 73, 37 i 74 anys.

La dosi diària va variar d'un a 6 comprimits ($\bar{x} = 3,3 \pm 1,7$) i la durada del tractament de 2 a 15 dies. El període d'inducció s'ha esta-

Taula 41.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts al cotrimoxazol.

n° pacient	Edat/ sexe	Dosi diària (comprimits) /durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
1	72/F	6/7 d	6	colestasi	59	ITU	-	Serologia netagiva. No ECO. Reexposició positiva. No hàbits tòxics.
2	76/F	2/7 d	7	colestasi	64	ITU	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	73/M	4/2 d	2	h. granuloma- tosa	6	febre	-	Cursa amb vasculitis. No hàbits tòxics. Se- rologia negativa. Biòpsia compatible. ECO normal. Reexposi- ció positiva.
4	37/M	4/8 d	S TERM	h. granuloma- tosa	20	pielonefritis aguda	-	Cursa amb febre i ic- terícia. Biòpsia com- patible. No serologia ni ECO. NC hàbits tò- xics.
5	74/M	4/3 d	3	colestasi	27	infecció vies respiratòries	-	Biòpsia compatible. ECO normal, no serolo- gia. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 41.2 (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Dosi diària (comprimits) /durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
6	33/F	1/2 d	1	colestasi	39	amigdalitis	carbamazepína ^a vanitidina ^a penicil·lina procaïna corticoides	Cursa amb erupció cutà- nia, febre i eosinofí- lia. Administració via rectal. No serologia ni ECO. NC hàbits tò- xics.
7	72/F	2/15 d	15	colestasi	60	ITU	-	Cursa amb prujia i eo- sinofília. Reexposició positiva. Serologia ne- gativa VHA i VHB. Biòd- sia compatible. ECO normal (Acero et al., 1985).

^a S'han considerat també fàrmacs sospitosos.

ITU: infecció del tracte urinari; NC = no consta.

blert entre 1 i 15 dies. La recuperació va tenir lloc en la majoria dels casos entre els 20 i els 59 dies (mín=6; màx=64).

En tots 7 casos el patró d'hepatotoxicitat va ser colestàsic. La biòpsia hepàtica va confirmar en els casos n° 3 i n° 4 l'existència d'una hepatitis granulomatosa, sospitada per la bioquímica (colestasi dissociada).

En tres pacients (n°s 3, 6 i 7) la RAH es va associar a manifestacions d'hipersensibilitat, fet que apunta a un mecanisme de tipus immunoal·lèrgic en aquests casos.

Quatre pacients (57,1%) havien rebut el cotrimoxazol per al tractament d'una infecció de les vies urinàries, un per a una febre d'origen desconegut, un per a una infecció de les vies respiratòries altes i el darrer per a una amigdalitis.

Només el cas n° 6 havia pres altres fàrmacs de manera concomitant i l'administració de cotrimoxazol va ser per via rectal. Aquests fàrmacs van ser la carbamazepina, la ranitidina, la penicil·lina procaina i corticoides (la primera sovint implicada en diferents tipus de RAH, i la ranitidina associada amb menys freqüència a RAH, sobre tot de tipus citolític). Aquest cas és l'únic que s'ha classificat com a greu mentre que la resta han estat de gravetat moderada.

4.3.1.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb el ketoconazol

El ketoconazol va ser autoritzat per a la seva comercialització a Espanya l'abril de 1982. En total, al SEFV s'han rebut 14 notificacions de possibles RAH associades a aquest fàrmac, que s'han distribuït de la següent manera al llarg dels anys de l'estudi: quatre l'any 1985, sis l'any 1986, tres l'any 1987 i la darrera es va rebre l'any 1988. Dotze (85,7%) procedeixen de Catalunya i dues (14,3%) de Navarra.

La taula 42 mostra les seves principals característiques.

En onze casos (78,6%) la relació de causalitat s'ha qualificat com a possible, mentre que en la resta (21,4%) ho va ser com a probable. No constava que s'hagués practicat una biòpsia hepàtica en cap cas i tan sols en una notificació (cas n° 3) s'especificaven dades d'una ecografia abdominal, que va ser normal. D'altra banda, només constava que la serologia vírica hagués estat negativa en 3 casos (21,4%), un d'ells corresponia a una publicació (n°3) (Caballeria Rovira et al., 1986). No obstant, en l'altra publicació (Navarro Villena, 1986) no s'havia determinat la serologia vírica.

L'edat mitjana ($\pm$ DE) d'aquest grup va ser de $48,8 \pm 18,5$ anys (mín=16; màx=77). Vuit notificacions corresponien a dones d'edats compreses entre 40 i 77 anys, i 6 a homes d'edats entre 16 i 69 anys.

Taula 42.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts al ketoconazol.

n° pacient	Edat/ sexe	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
1	77/F	400/40 d	40	colestasi	60	dermatomycosi	miconazol josamicina	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	54/F	200/7 d	7	colestasi	13	pruïja genital	-	Cursa amb eosinofí- lia. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	73/F	200/7 d	7	colestasi	-	pruïja genital	-	Cursa amb pruïja i eosinofília. Serolo- gia negativa. ECO normal. No hàbits tòxics. (Caballeria Rovira et al., 1986).
4	69/M	200/20 d	20	colestasi	90	dermatomycosi	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
5	36/M	400/8 d	11º	míxt	contin als 20 d	profilaxi candidiasi	-	Cursa amb vasculitis. No serologia ni ECO. Consum OH: 60 g al dia.

(continua)

Taula 42.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
6	49/F	200/60 d	115 ^a	mixt	contin als 12 d	-	Evitex A+E Fuerte ^b	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
7	36/M	200/3 d	3	alt. ez. hep.	contin als 3 mesos	pitiriasis versicolor	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
8	40/F	200/7 d	30	alt. ez. hep.	30	dermatofitosi ungueal	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics. (Navarro Villena, 1986).
9	16/M	500/13 d	12	alt. ez. hep.	9	dermatomicosi	ceftazidima ^b dipirona	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
10	-/M	-/7 d	7	hepatitis	contin als 15 d	pitiriasis versicolor	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
11	46/F	200-400/16 d	16	hepatitis	30	pitiriasis versicolor	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 42.- (Continuació)

n ^o pacient	Edat/ sexe	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Indicació	Altres fàrmacs	Observacions
12	64/F	200/23 d	24 ^a	hepatitis	22	pitiriasis versicolor	-	Serologia negativa VHB. NC hàbits tò- xics.
13	25/M	200/47 d	47	hepatitis	90	dermatofitosi ungueal	-	Serologia negativa VHB. NC hàbits tò- xics.
14	50/F	200/30 d	60 ^a	hepatitis	-	dermatofitosi ungueal	-	Presenta també hi- poplàsia medul.lar. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

^a La RAH apareix o es detecta un cop retirat el tractament.

^b Fàrmac també considerat sospitós.

NC = no consta.

L'edat mitjana dels homes va ser força inferior a la de les dones però no hi ha diferències estadísticament significatives.

La dosi presa per la majoria dels malalts va ser de 200 mg al dia ($\bar{x} \pm DE = 261,5 \pm 104,4$ mg al dia; mín=200; màx=500).

El període d'inducció va variar, en la majoria dels pacients, entre 7 i 31 dies ($\bar{x} \pm DE = 23,4 \pm 30,4$ dies; mín=3; màx=115). En quatre malalts la RAH va aparèixer durant la primera setmana de tractament, en quatre més entre la segona i la quarta setmana i en dos més al cap d'un mes i mig aproximadament d'iniciar l'administració de ketoconazol. En quatre casos (nº 5, 6, 12 i 14) la RAH va aparèixer o es va detectar al cap de 3, 55, 1 i 30 dies respectivament, d'haver retirat el tractament. Aquests pacients havien estat tractats durant 8, 60, 23 i 30 dies. Pel que fa a les notificacions en les quals consta el període de recuperació, aquest va oscil·lar en la majoria de pacients entre 15 i 83 dies ($\bar{x} \pm DE = 43,0 \pm 32,8$; mín=9; màx=90). Dos malalts es van recuperar durant la segona setmana de suspendre el tractament; tres durant la quarta setmana i tres més entre els dos i tres mesos.

Els diferents patrons d'hepatotoxicitat es van distribuir de la manera següent: 4 casos (28,6%) d'hepatitis colestàsica, 3 d'alteració dels enzims hepàtics (21,4%), dues notificacions d'hepatitis mixta (14,3%) i les 5 restants (35,7%) són hepatitis sense especificar.

En les quatre hepatitis colestàsiques (3 dones i un home d'edats compreses entre 54 i 77 anys) el període d'inducció del trastorn hepàtic va variar entre 7 i 40 dies i la recuperació entre 13 dies i 3 mesos.

En els tres malalts (dos homes i una dona d'edats compreses entre 16 i 40 anys) en els quals es va observar un augment aïllat dels enzims hepàtics, el període d'inducció va variar entre 3 i 30 dies, i el de recuperació va ser de 9 i 30 dies. En el primer cas no es disposava d'aquesta informació.

En els dos quadres d'hepatitis mixta (un home de 36 anys i una dona de 49) només hi constava el període d'inducció. Va ser d'11 i 115 dies respectivament. Cal dir que en ambdós casos la RAH va aparèixer al cap d'un temps d'haver suspès el tractament.

En les cinc hepatitis sense especificar l'edat dels pacients va variar entre 25 i 64 anys; el període d'inducció entre 7 i 60 dies i la recuperació entre 22 i 90 dies. En dos pacients es desconeix.

Pel que fa a les característiques clíniques d'aquests quadres de toxicitat hepàtica cal destacar dos casos (n° 2 i 3) que van cursar amb eosinofília. La RAH que van presentar ambdós va ser de tipus colestàsic. D'altra banda el cas n° 5 va cursar amb una vasculitis associada però no es disposa d'informació referent al tipus al qual correspon. La pacient n° 14 era una dona de 50 anys que va rebre 200 mg al dia

de ketoconazol durant un mes per una dermatofitosi ungueal. Al cap d'un mes d'haver deixat el tractament es va detectar l'hepatitis, que s'associava a una hipoplàsia medul·lar. La RA es va recuperar al cap d'aproximadament 1 any bé que no sabem si l'hepatitis es va recuperar abans. És l'únic cas de tot el grup que es va considerar greu. La relació entre el ketoconazol i l'aparició de la RA va ser qualificada com a possible.

En quatre malalts (nº 1, 7, 8 i 9) la RAH va ser lleu i no es va presentar cap tipus de manifestació clínica associada.

En sis casos (42,8%) el ketoconazol havia estat administrat per al tractament d'una dermatomycosi, en quatre pacients (28,6%) la indicació va ser una pitiriasi versicolor, en dos (14,3%) pruija genital i en el darrer (7,1%) la profilaxi d'una candidiasi.

En tres notificacions s'indicava la presa concomitant d'altres fàrmacs. La pacient nº 1 havia pres també miconazol i josamicina fins que va aparèixer la RA. Bé que el miconazol és un derivat imidazòlic relacionat amb el ketoconazol, el primer no s'ha implicat en la producció de RAH. Per a la josamicina existeixen molt poques -bé que algunes- referències bibliogràfiques al respecte (Biour et al., 1987). Aquests fàrmacs no s'han considerat sospitosos d'haver produït la RAH. La pacient nº 6 havia pres el ketoconazol durant 2 mesos; la RAH es detectà als 55 dies d'haver retirat el fàrmac i mentre estava

amb tractament amb Evitex A+E Fuerte® (combinació a dosis fixes de retinol i tocoferol). Els tractaments de llarga durada amb la vitamina A o retinol o la ingesta de dosis elevades han estat implicats en la producció de RAH, sovint de tipus crònic. Aquesta pacient havia pres 75.000 UI durant 4 mesos.

Finalment, un pacient de 16 anys (n° 9) també havia pres -fins que aparagué la RA- ceftazidima i dipirona per al tractament d'una osteomielitis. Per a la primera hi ha nombroses referències que la relacionen amb la producció de quadres d'hepatitis biològica o alteracions dels enzims hepàtics, com és el cas objecte d'aquesta anàlisi. Pel que fa a la dipirona, no s'ha relacionat amb toxicitat hepàtica fins ara i per tant no s'ha considerat com a fàrmac sospitós.

4.3.1.4. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els tuberculostàtics

Durant els sis anys de l'estudi s'han rebut 25 notificacions de RAH relacionades amb fàrmacs tuberculostàtics.

La majoria procedeixen de Catalunya (76%), tres notificacions (12%) venen de Navarra, dues (8%) de Cantàbria i una (4%) de la Comunitat Valenciana.

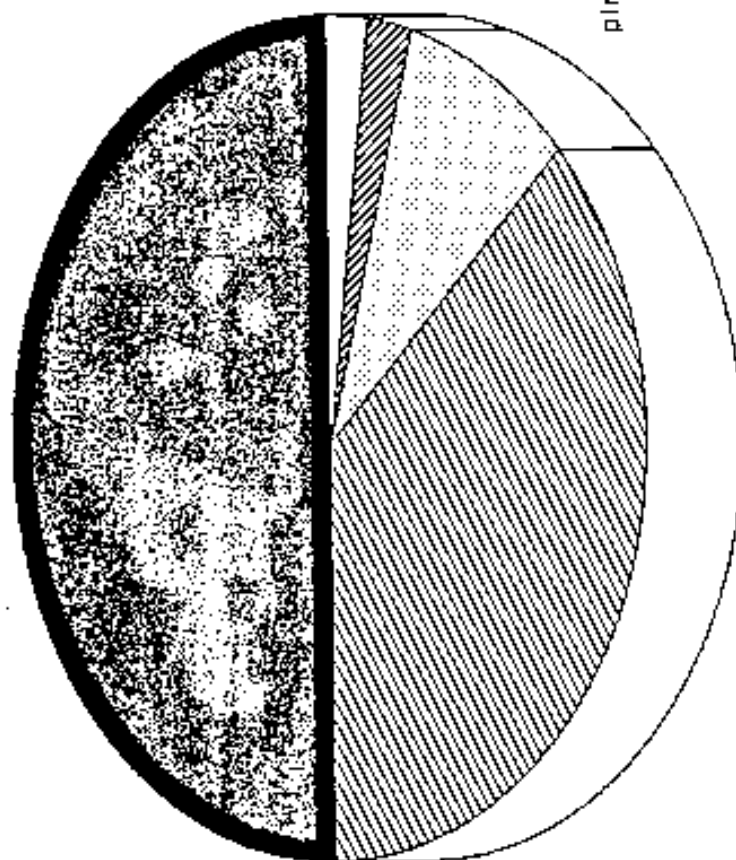
La isoniazida i la rifampicina associades estan implicades en 17 casos -en 3 d'ells junt amb pirazinamida; en 6 casos només s'hi troba la isoniazida sola, en 1 la pirazinamida junt amb la protionamida i en una darrera notificació la RAH s'ha atribuït a l'especialitat Trimizona® (combinació a dosis fixes d'isoniazida, etambutol, protionamida i complex vitamínic B) (vegeu figura 25).

Les principals característiques de totes elles s'exposen a la taula 43.

Per a 6 notificacions (24%) la relació de causalitat va ser qualificada com a definida. En cinc casos (20%) va ser probable i en la resta (14 notificacions, 56%) es va considerar possible. Tan sols en dues notificacions (n° 8 i 16) hi consta la realització d'una ecografia, que va ser normal, i en un cas es disposava de biòpsia hepàtica compatible amb hepatitis d'origen tòxic (n° 4).

L'edat mitjana ($\pm$ DE) d'aquest grup de pacients va ser $43,7 \pm 21,8$ anys (mín=13; màx=86). Dotze casos (50%), corresponien a homes (edat $\bar{x} \pm DE = 39,7 \pm 20,9$ anys; mín=13; màx=74) i dotze casos més eren dones (edat $\bar{x} \pm DE = 47,4 \pm 22,9$ anys; mín=19; màx=86).

La dosi diària de la isoniazida havia estat de 300 mg en gairebé tots els casos excepte en dos (n°s 19 i 23). La de rifampicina en la majoria dels casos va ser de 600 mg. La de la pirazinamida va variar



Trl-Flmizona 1 (INH + ETH + protionamida
+ complex vitamínic 8)

protionamida 1

pirazinamida 4

rifampicina 17

Figura 25.- Distribució dels diferents fàrmacs del grup dels tuberculostàtics implicats en les RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

Taula 43.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als fàrmacs tuberculostàtics.

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	23/M	INH RIF	300/22 d 600/28 d	22	hepatitis	18 12	ETH	Cursa amb erupció líquenoi- de, eritrodèmia, febre i pruïja. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	19/F	Rifinah®	2 compr/3 d	3	hepatitis	13	ETH PIR	Cursa amb erupció cutània i febre. No serologia. NC hàbits tòxics. Reexposi- ció positiva RIF i INH.
3	86/F	INH RIF	300/7 d 300/cont	7	hepatitis	19	Ameride®	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	27/M	INH RIF	300/134 d 600/134 d	110	colestasi	-	-	Serologia negativa VHB, no ECO. Biòpsia compati- ble. No hàbits tòxics. Reexposició positiva.
5	72/F	INH RIF	300/6 m 600/6 m	6 m	colestasi	-	ETH	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 43.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
6	37/M	INH RIF	300/28 d 600/24 d	22	colestasi	28	ETH	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
7	52/F	Rifinah®	2 compr/10 d	6	colestasi	30	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
8	75/F	INH RIF	300/40 d 450/cont	40	citòlisi	62	-	Cursa amb artràlgies, fe- bre i vasculitis al·lèrgi- ca. ECO normal. No serolo- gia. No hàbits tòxics.
9	58/M	Rifinah® INH	2 compr/70 d 250-900/70 d	69	citòlisi	5	-	Cursa amb erupció cutània i febre. Reexposició als dos i fa erupció cutània. No serologia. No hàbits tòxics.
10	23/M	Rifinah®	2 compr/105 d	102	citòlisi	7	zidovudina	Reexposició i apareix co- lestasi. No serologia. Hà- bits tòxics: ADVP.

(continua)

Taula 43.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
11	28/F	Rifinah® PIR	2 compr/6 d 1700/6 d	40 ^a	citòlisi	3	ETH	Reexposició positiva a RIF, INH, PIR. No serolo- gia. NC hàbits tòxics.
12	22/M	Rifinah® PIR	2 compr/70 d 1500/56 d	50	citòlisi	cont als 2 m	ETH fluprednisona	Serologia negativa VHB. No hàbits tòxics.
13	47/M	INH RIF	300/26 d 600/14 d	15	citòlisi	cont als 20 d	ETH	Serologia negativa VHB. NC hàbits tòxics.
14	72/M	INH RIF	300/26 d 600/cont	16	mixt	10	-	Continua tractament amb ETH, PIR, RIF. No sero- logia ni ECO. NC hàbits tòxics.
15	79/F	Rifinah® PIR	2 compr/37 d 1000/37 d	37	mixt	25	-	Serologia negativa VHB. No ECO. No hàbits tòxics.
16	74/M	Rifinah®	2 compr/6 d	6	mixt	8	ETH furosemida metoclopramida	No serologia. ECO normal. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 43.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
17	-	INH RIF	300/57 d -/57 d	50	alt. ez. hep.	-	zidovudina ^b	Cursa amb limfopènia i leucopènia associades. No serologia. Hàbits tòxics: ADVP.
18	48/F	INH	300/55 d	55	hepatitis	30	-	Reexposició positiva. No serologia ni ECO. NC hà- bits tòxics.
19	23/F	INH	345/30 d	30	hepatitis	8	carbamazepina ^b	Reexposició positiva als dos fàrmacs. Serologia ne- gativa. No hàbits tòxics (Poo Argüelles et al., 1984).
20	-/M	INH	300/20 d	15	citòlisi	15	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
21	56/F	INH	300/246 d	240	citòlisi	cont als 15 d	-	Serologia negativa VHA i VHB. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 43.- (Continuació)

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
22	13/M	INH	300/200 d	195	alt. ez. hep.	25	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
23	24/F	INH	150/150 d	120	alt. ez. hep.	124	carbocisteïna	No serologia. NC hàbits tòxics.
24	41/M	PROT PIR	875/128 d 2000/128 d	93	hepatitis	40	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
25	32/F	Tri- Fimizona ^a	3-4 compr/ 70 d	73 ^a	mixt	55	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

INH = isoniazida; RIF = rifampicina; ETH = etambutol; PROT = protionamida; PIR = pirazinamida; NC = no consta.

Rifinah^b = combinació a dosis fixes de RIF (300 mg) i INH (150 mg). Tri-Fimizona^b = combinació a dosis fixes d'INH (100 mg), ETH (300 mg), PROT (100 mg) i complex vitamínic B.

^a La RAH es va detectar quan feia un temps que s'havia retirat el tractament (un mes i 3 dies respectivament).

^b Fàrmacs que també s'han considerat sospitosos.

d'un a dos grams i la de protionamida, que només apareixia en una notificació, va ser de 875 mg al dia.

El període d'inducció en els casos relacionats amb la rifampicina va ser de $45,6 \pm 47,1$ dies (mín=3; màx=180). Aproximadament en un 25% dels casos la RAH va aparèixer durant la primera setmana de tractament, en un 25% més entre la tercera i la quarta setmana i en la resta a partir del mes de rebre la rifampicina. El període d'inducció per a la isoniazida va ser de $62,2 \pm 66,1$ dies (mín=3; màx=240). En un 17% dels pacients la RAH es va presentar durant la primera setmana, en més d'un 25% entre la tercera i la quarta, i en la resta apareix més enllà dels mes de tractament. Per a la pirazinamida la RAH va aparèixer entre els 37 i 93 dies. Per a la protionamida el període d'inducció va ser de 93 dies. La RAH relacionada amb la Tri-Fimizona® va tenir lloc o es va detectar tres dies després de la retirada del tractament.

La recuperació de les RAH en les quals s'ha implicat la isoniazida va ser de $24,6 \pm 28,6$ dies (mín=3; màx=124). Al voltant d'un 42% de pacients es varen recuperar durant les dues primeres setmanes després d'haver retirat el fàrmac, un 30% entre la tercera i la quarta setmana i la resta ho van fer després d'un mes. Per a la rifampicina la mitjana ($\pm$ DE) del període de recuperació va ser de $18,5 \pm 15,7$ dies (mín=3; màx=62). Al voltant d'un 54% dels pacients es van recuperar en les dues primeres setmanes, un 30% entre la tercera i la quarta i

la resta a partir del mes d'haver deixat el tractament. En tres casos la RAH continuava al cap de 2 mesos, 20 dies i 15 dies de la seva aparició (n^{os} 12, 13 i 21 respectivament).

Per a la pirazinamida el període de recuperació constava en 3 casos i va ser de 3, 25 i 40 dies. Per a la Tri-Fimizona® va ser de 55 dies.

Per que fa al patró, en 6 notificacions (24%) es va qualificar com a una hepatitis sense especificar; quatre (16%) presentaven un predomini de colestasi; 8 (32%) eren hepatitis de predomini citolític; 4 (16%) hepatitis de tipus mixt i 3 (12%) casos eren augments aïllats dels enzims hepàtics. Cal afegir que en el cas n^o 10 primer es va presentar un trastorn hepatocel·lular i en la reexposició va aparèixer un quadre d'hepatitis colestàsica.

En dos dels pacients en els quals va aparèixer una hepatitis sense especificar, la RAH es va presentar durant la primera setmana de tractament, en un en la quarta setmana i en tres al cap de més d'un mes de tractament. La recuperació va tenir lloc entre la segona i la tercera setmanes en quatre casos i en els altres dos a partir del mes després d'haver retirat la medicació.

En un malalt que va presentar un quadre de colestasi, aquest es va produir durant la primera setmana, en un altre en la quarta setmana i en la resta a partir d'un mes de tractament. La recuperació va tenir

lloc durant el primer mes en els dos casos en els quals es disposava de dades sobre el seguiment dels pacients.

El període d'inducció dels quadres de citòlisi va ser de més d'un mes en la majoria dels pacients. En dos malalts va ser de 15 dies. La recuperació es va produir en la major part dels casos en les dues primeres setmanes d'haver retirat els fàrmacs implicats. En un pacient va ser de 65 dies i en tres es desconeix.

El període d'inducció en els quatre pacients que van desenvolupar una hepatitis de tipus mixt va ser molt variable (entre 6 i 73 dies).

Tres malalts es van recuperar durant el primer mes i l'altre gairebé dos mesos després de la supressió dels fàrmacs.

Els tres quadres d'alteracions enzimàtiques es varen presentar al cap de més d'un mes de tractament. En els dos malalts per als quals es disposava d'informació sobre la recuperació, aquesta es va produir 25 i 124 dies després de la retirada del fàrmac.

Quatre casos (n^{es} 1, 2, 8 i 9) van cursar amb manifestacions associades suggestives d'una reacció d'hipersensibilitat. En dos d'ells la RAH era de tipus citolític i en els altres va ser una hepatitis sense especificar. Els fàrmacs implicats en aquests quadres van ser la isoniazida i la rifampicina. En el cas n^o 17, la RAH es va acompanyar de limfopènia i leucopènia probablement relacionades amb la presa concomitant de zidovudina.

La majoria de RAH (72%) van ser de gravetat moderada. Cinc episodis (20%) van ser greus. Corresponien als números 3, 4, 8, 13 i 21. Un d'ells (nº 8) va tenir un desenllaç mortal bé que no se sap si aquest es va produir degut a la malaltia de base o a la RAH. El tipus de lesió que presentaven aquests pacients va ser de predomini citolític, amb necrosi important en 3 casos (nº 8, 13 i 21), mentre que en un cas es desconeix i en un altre va ser de tipus colestàsic. Aquest pacient tenia una tuberculosi miliar amb afectació hepàtica segons una biòpsia prèvia. Amb la introducció del tractament antituberculós va aparèixer un quadre colestàsic (confirmat en una biòpsia posterior) que es repetí amb la reintroducció del tractament i després d'haver-se recuperat el quadre inicial.

Tres episodis corresponien a alteracions dels enzims hepàtics (nºs 17, 22 i 23) i per tant, excepte el primer cas, en el qual la RAH es va acompanyar de trastorns hematològics, s'han considerat de gravetat lleu.

En 8 pacients l'etambutol apareixia com a fàrmac associat que s'havia pres durant el mateix temps que el fàrmac o fàrmacs sospitosos i també s'havia retirat un cop havia aparegut la RAH. No obstant, en 3 casos (nºs 2, 11 i 18) hi va haver reexposició positiva als fàrmacs sospitosos, fet que podria descartar la seva implicació. És molt difícil esbrinar el paper de l'etambutol en el desenvolupament d'aquestes RAH ja que en cap cas no s'havia exposat el pacient únicament a

aquest fàrmac.

Una pacient (n° 3) també havia pres Ameride® (amilorida i hidroclorotiazida) però aquest medicament s'havia retirat dos dies abans de l'inici de la RAH. El pacient n° 17 estava tractat simultàniament amb zidovudina, fàrmac que s'ha considerat també relacionat amb la RAH.

El pacient n° 10 també rebia zidovudina però -a més d'haver-hi una reexposició positiva al Rifinah®- el pacient va continuar prenent-la. Per tant la zidovudina no es va considerar sospitosa d'haver produït la RAH. El pacient n° 19 rebia carbamazepina junt amb la isoniazida i es va produir una reexposició positiva a ambdós fàrmacs. Tres pacients més (n°s 12, 16 i 23) seguien tractament amb altres fàrmacs (fluprednísolona, furosemda, metoclopramida i carbocisteïna) que, malgrat que no es coneix que siguin hepatotòxics, van ser utilitzats fins a l'aparició del quadre.

4.3.1.5. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres antiinfecciosos i vacunes

En aquest apartat s'inclou un grup heterogeni de fàrmacs del grup dels antibiòtics i vacunes, alguns dels quals van acompanyats d'altres fàrmacs ja descrits anteriorment (n° 3 i 7).

Set notificacions procedeixen del centre català, dues de la Comunitat Valenciana, una de Navarra i la darrera prové de Castella-Lleó.

Les seves característiques es descriuen a la taula 44.

La relació de causalitat es va qualificar com a possible en sis casos, en un (nº 8) com a probable i en els quatre restants com a condicional (nºs 5, 6, 10 i 11). De fet, no està ben establerta l'hepatotoxicitat dels fàrmacs que rebien aquests quatre pacients.

El pacient nº 1 (home de 47 anys) rebia 4 g al dia de cloxacil·lina per via intravenosa, per al tractament d'una osteomielitis. Al cap de 9 dies de tractament va aparèixer icterícia i hepatitis, fet que va motivar la retirada de la cloxacil·lina quatre dies més tard. L'hepatitis continuava 15 dies després i la seva gravetat era moderada. No estava rebent altres fàrmacs ni se li varen practicar exploracions complementàries per a descartar una etiologia no tòxica.

El malalt nº 2 (home de 25 anys) estava tractat amb cloramfenicol (4 g al dia), penicil·lina sòdica (24 milions d'unitats al dia) i vancomicina (2 g al dia) per via intravenosa per una encefalitis. Al cap de 20 dies de tractament (feia 4 dies que rebia la vancomicina) va presentar un augment de les transaminases. Al cap de 10 dies li van retirar la medicació però els enzims hepàtics continuaven elevats als 40 dies. La RAH es va qualificar com a lleu. No es disposa d'informa-

Taula 44.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a altres antibiòtics i vacunes.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi diària/ durada	Període		Patró hepatotoxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
				d'inducció (dies)					
1	47/M	cloxacil·lina	4 g/13 d	9	hepatitis		cont als 15 d	-	Administració i.v. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	25/M	cloramfenicol PNC Na+ vancomicina	4 g/30 d 24.10 ⁶ U/16 d 2 g/14 d	20 20 4	alt. ez. hep.		cont als 40 d	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	16/M	ceftazidima	8 g/28 d	19	alt. ez. hep.		1	ketoconazol ^b dipirona	No serologia. NC hàbits tòxics.
4	6/M	cefradina	500 mg/ 5 d	8	alt. ez. hep.		13	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
5	30/F	Augmentine®	3 compr/3 d	3	citòlisi		-	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
6	13/M	Augmentine®	3 compr/3 d	3	citòlisi		cont als 35 d	Bisolvon Compositum®	No serologia. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 44.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi diària/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
7	-	zidovudina	1,2 g/-	-	alt. ez. hep.	-	RIF ^{a,b} INH ^{a,b}	Continua tractament amb zidovudina (1 g al dia). Presenta leucopènia i lim fopènia. No serologia. Hàbits tòxics: ADVP.
8	47/F	dapsona	100 mg/30 d	30	mixt	22	-	Cursa amb anèmia, febre, erupció cutània i eosino- fília. Serologia negativa VHA, VHB, CMV, VEB. ECO normal. Biòpsia compati- ble. NC hàbits tòxics. (Vendrell et al., 1987).
9	57/M	amodiaquina	200 mg/110 d	102	mixt	mortal	-	Rep tractament amb corti- coïdes i vitamina K. Sero- logia VHB negativa. ECO: llev engruiximent paret vessical. Biòpsia compati- ble. Ingesta moderada d'alcohol.

(continua)

Taula 44.- (Continuació)

n ^a pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi diària/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
10	29/M	amfotericina B	^c /15 d	15	colestasi	14	-	Al disminuir la dosi desapa- reix. ECO i serologia negativa. Hàbits tòxics: ADVP.
11	-/F	vacuna de l'hepatitis B	60 µg/3 dosis	150	h. infec- ciosa VHB	150	-	Serologia positiva a VHB.

^a PNC Na⁺ = penicil·lina sòdica; INH = isoniazida; RIF = rifampicina; Bisolvon Compositum[®] = combinació a dosis fixes de bromhexina, codeïna, noscapina, difenhidramina, efedrina i papaverina.

^b Fàrmacs considerats també com a sospitosos.

^c Dosi = 1 mg/kg al dia. No sabem el pes del malalt.

ció sobre la serologia vírica ni l'ecografia abdominal.

(Vegeu la descripció del cas n° 3 a l'apartat 4.3.1.3.).

El pacient n° 4 (nen de 6 anys) va presentar un augment lleu de les transaminases al cap de 8 dies de començar tractament amb cefradina (500 mg al dia durant 5 dies) per a una amigdalitis. El quadre es va recuperar en 13 dies aproximadament. La seva gravetat es va qualificar com a lleu. Es desconeix la pràctica de proves complementàries.

Els casos n°s 5 i 6 corresponen a dues notificacions procedents d'un mateix metge notificador. Es tracta de dos pacients -una dona de 30 anys i un noi de 13- que rebien 3 comprimits al dia d'Augmentine® (amoxicil·lina i àcid clavulànic) durant 3 dies. En el primer no se sap la indicació i el segon malalt ho prenia per a un procés gripal, junt amb Bisolvon Compositum® (bromhexina, difenhidramina, efedrina, codeïna, noscapina i papaverina). Al cap de 3 dies d'iniciar el tractament va aparèixer un quadre d'hepatitis citolítica lleu, acompanyat de nàusees i dolor abdominal en el primer malalt, i de vòmits, anorèxia i astènia en el segon. El primer cas es va recuperar en un termini inferior a dos mesos però no se sap amb seguretat quan. El segon quadre persistia al cap de 35 dies que s'hagués retirat la medicació. Malauradament en cap d'aquests dos casos es disposava de serologia ni d'altres proves diagnòstiques per a descartar l'existència d'alguna causa alternativa.

(Vegeu la descripció del cas n° 7 a l'apartat 4.3.1.4.).

El cas n° 8 prové d'una publicació a la revista "Gastroenterologia y Hepatologia" (Vendrell et al., 1987) en la qual es presentava una pacient de 47 anys que per a un granuloma anular disseminat rebia 100 mg al dia de dapsona durant un mes. Va deixar la medicació perquè va presentar febre de 41°C, astènia, malestar general i posteriorment icterícia, anèmia -possiblement hemolítica-, eosinofília, erupció cutània i una hepatitis de tipus mixt. La serologia vírica va ser negativa, l'ecografia abdominal normal i la biòpsia hepàtica compatible amb una etiologia tòxica. Al cap de 3 setmanes de retirar la dapsona la pacient s'havia recuperat. La gravetat de la RAH es va qualificar com a moderada.

Aquest grup inclou una reacció adversa mortal relacionada amb la ingesta d'amodiaquina (200 mg al dia) per al tractament d'un lupus discòide en un home de 57 anys (n° 9) (vegeu l'apartat 4.1.2.1). La dosi total acumulada era de 16 grams. Prèviament aquest pacient havia presentat una reacció al·lèrgica cutània a la cloroquina, fet que motivà la seva substitució per amodiaquina. Va prendre-la durant uns 3 mesos i mig. Uns vuit dies abans de retirar-se-li van aparèixer molèsties mesogàstriques difuses, i posteriorment icterícia. El pacient va ingressar a l'hospital, on es va suprimir l'amodiaquina i s'instaurà tractament amb vitamina K per via i.m. i prednisona (40 mg al dia). Se li va practicar una biòpsia hepàtica amb el resultat d'hepatitis

colestàsica i necrosi submassiva. El pacient va millorar clínicament i biològica al cap d'un mes aproximadament i va ser donat d'alta. No obstant, al cap de 2 setmanes va reingressar, amb un quadre de distress respiratori. Es va detectar una pneumònia amb agreujament de la RAH i es va decidir reduir la dosi de prednisona a la meitat. El malalt va morir per un xoc sèptic 81 dies després de l'inici de la RA.

El cas n° 10 correspon a un malalt de SIDA, de 29 anys, que rebia amfotericina B (1 mg/kg al dia per via intravenosa) durant 15 dies. Al cap d'aquest temps va aparèixer una hepatitis colestàsica (colestasi dissociada) sense manifestacions sistèmiques d'hipersensibilitat. La serologia vírica va ser negativa i l'ecografia abdominal normal. Es va reduir la dosi d'amfotericina B a 0,5 mg/kg al dia i a les dues setmanes el pacient es va recuperar. A més, rebia paracetamol, bromazepam i clorfeniramina durant tot aquest temps i va seguir prenent-los. La gravetat del quadre es va qualificar de moderada.

Finalment, la pacient n° 11 és una dona (professional sanitària) que havia rebut tres dosis de la vacuna amb virus inactivats de l'hepatitis B. Al cap d'un mes que se li hagués administrat la darrera dosi, se li va detectar una hepatitis de tipus B (serologia positiva), de la qual es va recuperar en 5 mesos aproximadament. No es pot descartar, però, que la pacient no estés incubant aquesta malaltia en el moment de l'administració de la vacuna. La gravetat d'aquesta RAH es va qualificar de moderada.

4.3.2. Fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular, sang i òrgans hematopoiètics

Les figures 26 i 27 presenten la distribució d'aquests grups de fàrmacs segons la classificació de la EPHMRA.

4.3.2.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la metildopa

S'han rebut 6 notificacions de RAH relacionades amb la ingesta de metildopa, totes elles a Catalunya. La relació de causalitat va ser "possible" en 4 casos, "probable" en un cas i "definida" en l'altre.

A la taula 45 es descriuen les seves característiques principals. En tres ocasions (n° 1, 4 i 5) la serologia al virus de l'hepatitis B era negativa. En la segona, a més, es disposava d'una ecografia abdominal normal i en la tercera el diagnòstic d'hepatitis granulomatosa es va confirmar amb la biòpsia.

Aquest grup està format per cinc dones i un home d'edats compreses entre 46 i 78 anys.

La dosi diària de metildopa va variar entre 500 mg i 1 g. El període d'inducció de la RAH era molt ampli i comprenia des de 4 dies (cas n°

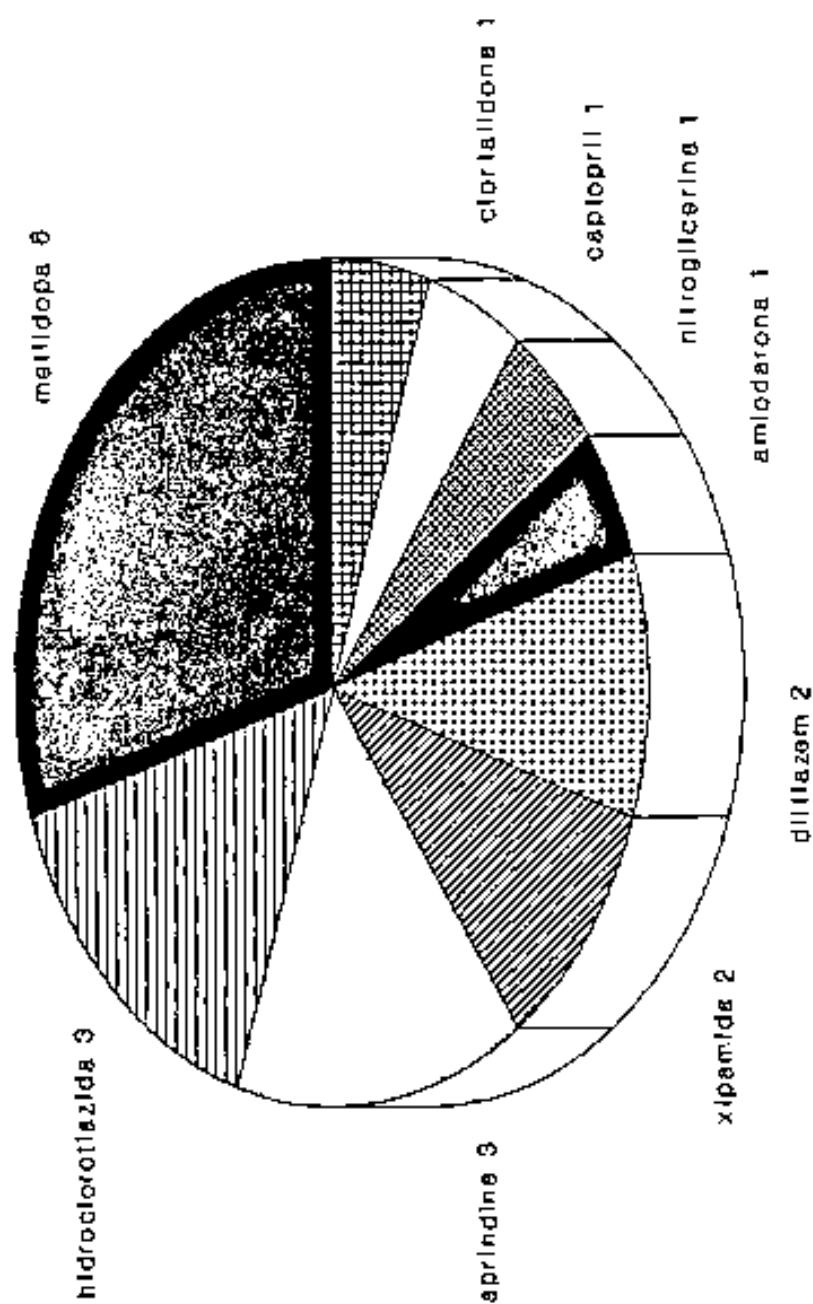


Figura 26.- Distribució dels diferents fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular (segons la classificació de la EPHMRA) sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

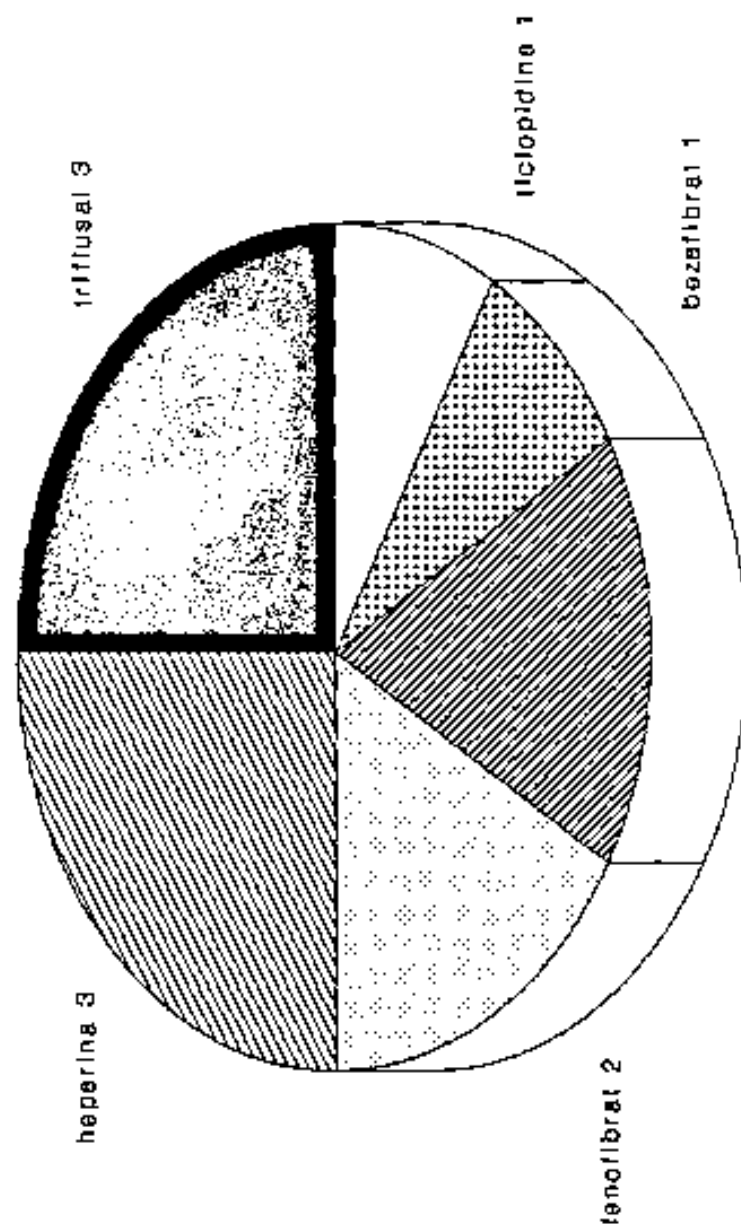


Figura 27.- Distribució dels diferents fàrmacs del grup de sang i òrgans hematològics (segons la classificació de la EPHMRA) sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

Taula 45.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a la metildopa.

n ^o pacient	Edat/ sexe	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	58/F	750/150 d	150	mixt	15	carbamazepina ^a	Reexposició positiva a carbamazepina. Serologia VHB negativa. NC hàbits tòxics. (Orozco López et al., 1983).
2	46/M	750/157 d	135	mixt	38	-	Antecedents ingesta OH. No serologia ni ECO.
3	69/F	1000/4 d	4	mixt	9	diltiazem ^a nitroglicerina i.v. ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	68/F	500/2 a	2 a	mixt	11	algun AINE (?)	Serologia VHB negativa. ECO negativa. No hàbits tòxics.
5	78/F	-	-	h. granulomatosa	cont a 2 anys	-	Reexposició positiva. Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. No ECO. NC hàbits tòxics.
6	77/F	500/3 a	3 a	alt. ez. hep.	30	-	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.

^a Fàrmacs considerats també sospitosos.

3) a 3 anys (n° 6). El període de recuperació oscil·lava entre 9 i 38 dies, excepte en el pacient n° 5, en el qual la RA no s'havia recuperat al cap de dos anys. Es tracta d'una hepatitis granulomatosa, confirmada per la biòpsia, en la que es va produir una readministració del fàrmac amb la conseqüent reaparició del quadre.

En quatre notificacions la RAH va ser de tipus mixt i la darrera és un augment aïllat de la gamma-glutamyltranspeptidasa (γ -GT) en una dona de 77 anys en la que es va descartar la ingesta enòlica.

El pacient n° 2 tenia antecedents d'hàbit alcohòlic però el valor de la γ -GT era normal (44 U/L; valors normals = 4 a 60 U/L).

En el cas n° 3 la RAH es va associar a acidosi metabòlica i el metge notificador ho va relacionar amb l'excipient alcohòlic que conté la nitroglicerina per via intravenosa. Aquesta malalta havia rebut a més diltiazem (180 mg al dia) durant 8 dies, que es va retirar un cop va aparèixer la RAH. Aquest fàrmac s'ha implicat en ocasions en la producció d'alteracions hepàtiques.

En el cas n° 1 (Orozco López et al., 1983) es descriu una interacció entre la metildopa i la carbamazepina que seria la causant de l'hepatotoxicitat. Els autors van intentar una reexposició de la pacient a la carbamazepina, amb el resultat d'una nova alteració hepàtica. No es proposà una reexposició a la metildopa degut al perill que aquesta

comporta (s'han descrit casos de reexposició mortals).

La pacient n° 4 presentava una artropatia degenerativa de llarga evolució per a la qual rebia antiinflamatoris que es desconeixen.

Excepte en un cas (n° 3) la indicació de la metildopa va ser el tractament de la hipertensió arterial.

Tots els episodis descrits en aquests grup van presentar una gravetat moderada, excepte el n° 6 que va ser lleu.

4.3.2.2.-Quadres_d'hepatotoxicitat_relacionats_amb_els_diürètics

En aquest apartat s'han agrupat 6 notificacions de RAH relacionades amb l'ús de diürètics tiazídics (hidroclorotiazida) o altres derivats sulfamidics que difereixen de les tiazides per la naturalesa del seu anell heterocíclic (clortalidona i xipamida). L'amilorida, però, present en el preparat Ameride®, no pertany a aquest grup sinó al dels diürètics estalviadors de potassi, i és una pirazinoíl-guanidina (deriva de la pirazina). S'ha inclòs en aquest grup perquè va associada a l'hidroclorotiazida i en els casos que es presenten no es pot saber quin dels dos components d'aquesta especialitat ha estat el relacionat amb la producció de la RAH.

Cinc notificacions (83,3%) procedeixen de Catalunya i la darrera de la Comunitat Valenciana. A la taula 46 es presenten les seves principals característiques.

En tres episodis (66,7%) la relació de causalitat va ser qualificada com a "possible", en un "probable" i en dos com a "condicional".

Només es disposa de biòpsia hepàtica per al pacient n° 3 i la serologia vírica (VHB) va ser negativa en el cas n° 4.

El grup està format per 5 dones i un home d'edats compreses entre 59 i 79 anys.

El pacient n° 1 era una dona de 73 anys que per a una hipertensió arterial havia estat tractada amb hidroclorotiazida i prazosina durant 13 mesos aproximadament. Durant aquest mateix temps prenia dipiridamol i triflusal. Quan va aparèixer el quadre de colestasi es retirà tota la medicació i la dona es va recuperar en un mes. No s'han descrit alteracions hepàtiques per a la prazosina, el dipiridamol o el triflusal. Durant el període de l'estudi es va enregistrar un cas de possible toxicitat hepàtica relacionada amb el triflusal (hepatitis citolítica amb eosinofília i serologia negativa), i per això en el cas d'aquesta dona no es va descartar la implicació d'aquest fàrmac.

Els casos n° 2 i 3 fan referència a dues dones de 69 i 79 anys respec

Taula 46.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a diürètics.

n ^o patient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg a l dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	73/M	hidro- clorotiazida	-/395 d	395	colestasi	30	triflusal ^a dipiridamol prazosina	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	69/F	Ameride®	1c/68 d	67	alt. ez. hep.	4	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
3	79/F	Ameride®	-/60 d	60	h. granuloma- tosa	12 ^b	apirindina ^a	No serologia ni ECO. Biòp- sia compatible. NC hàbits tòxics.
4	-/F	xipamida	20/60 d	60	hepatitis	15-20	-	Serologia VHB negativa. NC hàbits tòxics.
5	59/F	xipamida	20/165 d	165	alt. ez. hep.	60	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
6	59/M	clortalidona	50/10 d	10	alt. ez. hep.	20	proglumetacina ^a	No serologia. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac considerat també sospitós.

^b Recuperació clínica (alta hospitalària).

tivament, que rebien Ameride® per a una hipertensió durant uns dos mesos. Al cap d'aquest temps es va detectar en el primer cas un augment lleu de les transaminases i de la γ -GT que es recuperà en 4 dies. En el segon va aparèixer una colestasi dissociada. La biòpsia posà de manifest la presència d'una hepatitis granulomatosa. La pacient se'n va anar d'alta als 12 dies i es desconeix la seva evolució. Aquesta malalta havia estat tractada amb aprindina al mateix temps i també se li va retirar. L'aprindina s'ha associat a quadres d'hepatitis granulomatosa i per tant també s'ha considerat sospitosa.

Els casos 4 i 5 corresponen a dues dones tractades amb xipamida per a una hipertensió arterial. La primera d'elles va presentar una hepatitis amb icterícia, al cap de 2 mesos d'iniciar el tractament. Es recuperà als 15-20 dies de la seva supressió. En l'altra dona va aparèixer un augment lleu de les TA al cap de 5 mesos i mig de prendre la xipamida i es va recuperar en uns dos mesos.

Finalment, el darrer cas es refereix a un home de 59 anys tractat durant 10 dies amb clortalidona. Al cap d'aquest temps va iniciar un quadre d'astènia, anorèxia i augment de les TA que es recuperà als 20 dies de deixar el fàrmac. A més, des de feia uns 7 mesos prenia proglumetacina per a una artrosi i se li va retirar. S'ha considerat que aquest fàrmac també podria estar relacionat amb la RAH.

4.3.2.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs del grup de càrdio-vascular

Aquest apartat inclou un grup heterogeni de fàrmacs actius sobre l'aparell càrdio-vascular relacionats amb la possible producció d'alteracions hepàtiques, que s'analitzaran per separat. Les seves principals característiques es descriuen a la taula 47.

En els tres primers casos el fàrmac implicat és l'apríndina. Dues notificacions procedeixen de Catalunya i la tercera de la Comunitat Valenciana. La relació de causalitat en dues d'elles va ser qualificada com a "possible", bé que en una l'ecografia abdominal mostrà una bufeta esclerotròfica amb colelitiasi que podria explicar el quadre. En la restant la relació de causalitat va ser qualificada com a "probable". No es va disposar de serologia vírica en cap d'aquests casos.

Corresponen a dues dones (de 79 i 33 anys) i un home (67 anys). La dosi diària presa només constava en dos casos i era de 50 i 100 mg respectivament. La RAH va aparèixer entre 1 i 4 mesos de tractament i es va recuperar en un període d'entre 10 i 25 dies.

El primer pacient va presentar una hepatitis granulomatosa, confirmada en la biòpsia hepàtica. Cal destacar que també rebia Ameride® (vegeu l'apartat 4.3.2.2). La RAH va ser de gravetat moderada.

Taula 47.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a altres fàrmacs actius sobre l'aparell cardíoc-vascular.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	79/F	apríndina	-/120 d	120	h. granuloma- tosa	12 ^a	Ameride ^{ab}	No serologia ni ECO. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics.
2	67/M	apríndina	100/109 d	109	mixt	10	-	No serologia. ECO:bufeta esclerotròfica. NC hàbits tòxics.
3	33/F	apríndina	50/65 d	32	alt. ez. hep.	25	alprazolam ^b	No serologia. NC hàbits tòxics.
4	69/F	diltiazem nitroglicerina i.v.	180/8 d c/15 d	7 11	mixt	8	metildopa ^b	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
5	71/M	diltiazem	60/1 d	3 ^a	alt. ez. hep.	9	dinitrat d'isq sorbida monitrat d'isosorbida verapamil	Serologia VHA i VHB nega- tiva. ECO normal. Reexpo- sició positiva. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 47.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
6	52/M	captopril	50/30 d	30	colestasi	cont als 5 mesos	-	Biòpsia compatible. No se- rologia. NC hàbits tòxics.
7	77/M	amiodarona	900/3 d	2	citòlisi	14	-	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. NC hà- bits tòxics.

^a Segons data d'alta hospitalària.

^b Fàrmac considerat sospitós.

^c Variable segons la malaltia.

^d La RAH es detecta als 3 dies d'haver deixat el tractament.

El segon malalt va presentar una hepatitis mixta de gravetat moderada i en el tercer cas es va produir un lleu augment de les TA i de la FA. Aquesta dona prenia, a més, alprazolam des de feia un mes i el va deixar dos dies abans de l'inici de la RAH. S'ha considerat que aquest fàrmac també hi podria estar implicat. La indicació de l'aprinidina en aquest cas va ser una arítmia i en la resta no es disposa d'aquesta informació.

Per a la descripció del cas n° 4 vegeu l'apartat 4.3.2.1.

El pacient n° 5 era un home de 71 anys que va rebre diltiazem (60 mg) durant un dia per a una isquèmia coronària. A més, des de feia temps prenia dinitrat i mononitrat d'isosorbida, així com verapamil. Es va retirar tota la medicació per sospita d'hepatotoxicitat confirmada per l'analítica (augment de TA, γ -GT i de FA). El pacient restà asimptomàtic i la RAH es va recuperar en 9 dies. L'ecografia abdominal era normal i la serologia vírica negativa. Intencionadament es va readministrar diltiazem i es reproduí l'alteració dels enzims hepàtics. Per tant, la relació de causalitat es va qualificar com a "definida". La gravetat del quadre es va considerar lleu.

El cas n° 6 era un home de 52 anys que va rebre captopril (50 mg al dia) durant un mes per a una hipertensió arterial. Al cap d'aquest temps va desenvolupar un quadre de colestasi pura -confirmat amb la pràctica d'una biòpsia hepàtica- que continuava al cap de 5 mesos. La

relació de causalitat va ser qualificada com a "probable".

El darrer cas correspon a un altre home, de 77 anys, que per una taquiarítmia supraventricular va prendre amiodarona (900 mg al dia) durant 3 dies. Als dos dies d'iniciar el tractament va aparèixer una hepatitis citolítica, de caràcter greu, amb encefalopatia i insuficiència hepàtica. El quadre es va resoldre en dues setmanes. La biòpsia practicada confirmà el diagnòstic i la serologia al VHB va ser negativa. La relació de causalitat va ser qualificada com a "probable".

4.3.2.4. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els hipolipemiant

Constitueixen aquest grup quatre notificacions de reaccions de caràcter lleu amb una relació de causalitat "possible" i una de gravetat moderada que es descriu a l'apartat 4.3.3.3 (vegeu la taula 48).

Dues procedeixen de Catalunya, una de la Comunitat Valenciana i dues del centre de Navarra. En cap d'elles no es disposa de serologia ni de proves complementàries. La RAH va ser una troballa analítica casual en les quatre primeres.

Corresponen a dos homes i dues dones, d'edats compreses entre 47 i 70

Taula 48.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als fàrmacs hipolipemiants.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	70/M	fenofibrat	300/90 d	90	hepatitis	38	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	58/F	fenofibrat	300/92 d	70	alt. ez. hep.	18	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
3	59/F	gemfibrozil	600/120 d	30	alt. ez. hep.	90	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
4	47/M	gemfibrozil	600/170 d	150	alt. ez. hep	<1	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
5	55/F	bezafibrat	400/15 d	-	colestasi	1	buformina glipizida*	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

* Fàrmac considerat sospitós.

anys.

Els dos primers casos van rebre 300 mg al dia de fenofibrat durant uns 3 mesos. En el primer pacient va aparèixer una hepatitis lleu (augment de TA i de la bilirubina) al cap dels 3 mesos i es recuperà en 38 dies. En el segon l'alteració enzimàtica es detectà als 70 dies d'iniciar el tractament i va desaparèixer als 18 dies.

Els altres dos malalts van rebre 600 mg al dia de gemfibrozil durant 4 mesos un i 5 mesos i mig l'altre. En el primer l'alteració enzimàtica (augment de γ GT i de la FA) es va detectar al cap d'un mes de tractament i es recuperà als 3 mesos de la seva retirada.

En el darrer cas el trastorn enzimàtic es va associar a una hiperglucèmia. Es detectà als 5 mesos de tractament i va remetre ràpidament un cop es va suspendre el fàrmac.

La descripció del quadre que presentà el pacient n° 5 es fa a l'apartat 4.3.3.3.

4.3.2.5. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs del grup de sang i òrgans hematopoètics

En aquest grup s'inclouen tres notificacions de toxicitat hepàtica relacionada amb l'ús d'heparina procedents del Centre de Catalunya, i una relacionada amb la ingesta de ticlopidina (procedent de la Comunitat Valenciana).

Les seves característiques s'exposen a la taula 49.

La relació de causalitat en totes elles va ser qualificada com a "possible". En cap d'elles no es disposa de serologia vírica ni d'altres exploracions complementàries.

Les dues primeres provenen del mateix metge notificador i corresponen a dues alteracions enzimàtiques lleus en una dona i un home de 81 i 62 anys respectivament. Ambdues van aparèixer durant la primera setmana de tractament. El període de recuperació només es coneix en el primer cas i va ser inferior a un dia. El pacient n° 2 va rebre, aproximadament durant el mateix temps, benzilpenicil·lina per via intramuscular.

El tercer cas relacionat amb l'administració d'heparina fa referència a un home de 68 anys que va prendre aquest fàrmac durant 10-15 dies. La colestasi es va produir al desè dia i en durà sis. Durant el ma-

Taula 49.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a altres fàrmacs del grup de sang i òrgans hematopoietics.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	81/F	heparina	-/13 d	5	alt. ez. hep.	< 1	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
2	62/M	heparina	-/13 d	< 1	alt. ez. hep.	-	benzilpenicil.lina	No serologia. NC hàbits tòxics.
3	68/M	heparina	-/10-15 d	10	colestasi	6	ranitidina ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	75/M	ticlopidina	250/24 d	24	colestasi	5	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

teix període de temps el malalt havia pres ranitidina per a la profilaxi d'una úlcera d'estrés. Aquest fàrmac també s'ha considerat implicat en la producció de la RAH. La gravetat d'aquest quadre va ser moderada.

El darrer cas correspon a un home de 75 anys que prenia ticlopidina (250 mg al dia) durant 24 dies, per a un tromboembolisme pulmonar. Al cap d'aquest temps va aparèixer una hepatitis colestàsica que va remetre 5 dies després de la suspensió del tractament. La gravetat d'aquest quadre va ser moderada.

4.3.3. Fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu

A la figura 28 es mostra la seva distribució segons la classificació de la EPhMRA.

4.3.3.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els fàrmacs anti-ulcerosos

En aquest apartat es descriuen tres notificacions (dues procedents de Catalunya i una de Castella-Lleó) en les quals el fàrmac implicat és

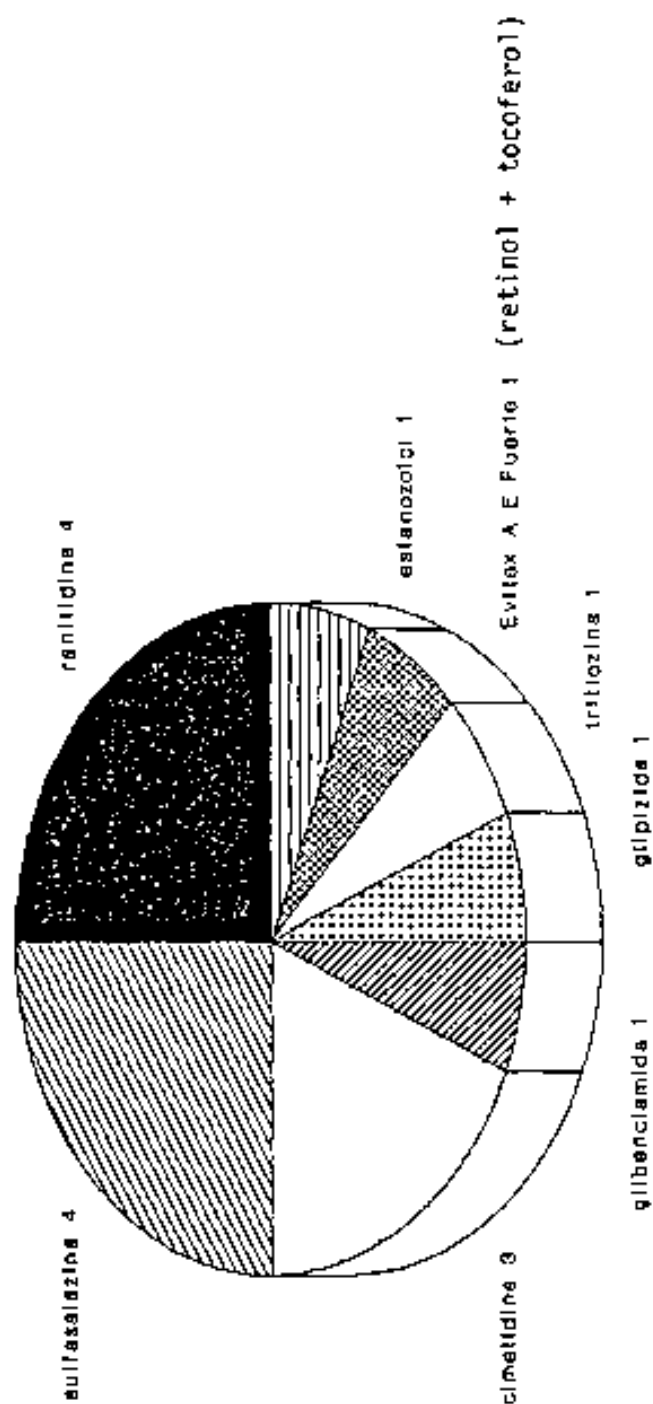


Figura 28.- Distribució dels diferents fàrmacs del grup de fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu (segons la classificació de la EPMRA) sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

la cimetidina; quatre en les que la RAH es relaciona amb la ranitidina -totes procedeixen de Catalunya- i una amb la tritiozina, que també ve del centre català.

A la taula 50 es presenten les seves característiques. La relació de causalitat és "possible" en la majoria dels casos excepte per als dos primers -probable- i per al darrer, que és "definida".

Les tres primeres notificacions corresponen a quadres de toxicitat hepàtica moderada (2 hepatitis citolítiques i una de caràcter mixt) on el fàrmac pressumptament implicat va ser la cimetidina. Es tracta d'una dona i dos homes de 38 a 70 anys que van rebre una dosi diària de 400 mg a 1 g. En el primer pacient l'hepatitis va aparèixer als 8 dies d'haver iniciat el tractament i va ser de tipus citolític. La malalta presentà també una nefritis intersticial secundària a la cimetidina, amb oligúria i edema generalitzat. Es recuperà de tot el quadre als 11 dies però el seu estat general era molt precari, tenia una insuficiència cardíoc-respiratòria de base que l'abocà a la mort al cap de menys d'una setmana. La serologia practicada va ser negativa i l'ecografia abdominal normal.

El pacient n° 2 va ser un home de 38 anys que va rebre la cimetidina esporàdicament durant 2 anys. Cada vegada que la prenia presentava astènia, anorèxia i vòmits, motiu pel qual es suprimia el tractament. L'hepatitis citolítica va aparèixer a les 2 setmanes d'iniciar la

Taula 50.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a fàrmacs antiulcerosos.

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	70/F	cimetidina	400/8 d	8	citòlisi	11	-	Presenta nefritis intersticial. Serologia VHB negativa. ECO normal. NC hàbits tòxics.
2	38/M	cimetidina	1000/15 d	15	citòlisi	45	-	Havia pres cimetidina amb anterioritat i havia presentat astènia, anorèxia i vòmits cada cop. Serologia VHA i VHB negativa. ECO: alt. difuses. NC hàbits tòxics (Vázquez Arnedo et al., 1987).
3	56/M	cimetidina	800/40 d	33	mixt	cont als 30 d	fenitoïna ^a	No serologia. ECO normal. Canvien a ranitidina i la RAH continua. No hàbits tòxics.
4	64/M	ranitidina	300/30 d	30	alt. ez. hep.	30	-	Continua amb 150 mg al dia de ranitidina. No serologia. NC hàbits tòxics.

(continua)

Taula 50.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
5	31/M	ranitidina	300/30 d	30	alt. ez. hep.	30	-	Continua amb 150 mg al dia de ranitidina. No serolo- gia. NC hàbits tòxics.
6	33/F	ranitidina	300/31 d	26	colestasi	35	carbamazepina ^a cotrimoxazol ^a penicil·lina procaïna corticoides	Cursa amb erupció cutània, urticària, eosinofília i febre. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
7	68/M	ranitidina	300/14 d	11	colestasi	6	heparina ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
8	57/M	tritiozina	1200/41 d	35	mixt	24	-	Cursa també amb neuropa- tia. Reexposició positi- va. Serologia VHB negati- va. γGF: hipocaptació. Bíopsia compatible. In- gesta moderada OH. (Váz- quez Cruz et al., 1983).

^a Fàrmac també considerat sospitós.

quarta tanda i cursà amb icterícia important; se li va prescriure tractament amb hepatoprotectors. La RAH es recuperà als 45 dies sense seqüeles i es canvià el tractament a ranitidina amb una bona tolerància. La serologia practicada va ser negativa i l'ecografia mostrà una hepatopatia difusa (Vázquez Arnedo et al., 1987).

El cas n° 3 va ser un home de 56 anys en el qual l'hepatitis -de tipus mixt- va aparèixer al cap d'aproximadament 1 mes de tractament amb 800 mg al dia. No es disposa d'informació sobre els marcadors serològics d'hepatitis vírica i l'ecografia abdominal va ser normal. Aquest pacient prenia fenitoïna des de feia més de 6 mesos per a unes convulsions i també se li va retirar degut a la seva possible implicació en el quadre. La cimetidina es va substituir per la ranitidina però el malalt no estava recuperat al cap d'un mes de seguiment.

En els altres quatre pacients el fàrmac implicat va ser la ranitidina, bé que en 2 casos (n°s 6 i 7) hi havia altres fàrmacs associats que són potencialment hepatotòxics. Aquest grup inclou tres homes i una dona d'edats compreses entre els 31 i els 68 anys. En tots els pacients la dosi administrada va ser de 300 mg al dia.

Cal assenyalar que els dos primers casos procedeixen d'un assaig clínic on s'avaluava l'eficàcia de la ranitidina i un metge participant en l'estudi va ser el notificador d'ambdós.

Dos pacients van presentar un augment lleu de les transaminases i els dos restants un quadre colestàsic. En 3 dels pacients l'hepatotoxicitat va aparèixer al cap d'aproximadament un mes de tractament i es van recuperar en el mateix període. Un pacient (n° 6) va presentar també manifestacions d'hipersensibilitat.

Els dos pacients amb quadres colestàsics prenen també altres fàrmacs hepatotòxics. Un d'ells rebia carbamazepina i cotrimoxazol (vegeu l'apartat 4.3.1.2) i l'altre heparina (vegeu l'apartat 4.3.2.5)

Finalment, el cas n° 8 (Vázquez Cruz et al., 1983) correspon a un home de 57 anys tractat amb tritiozina per a una úlcera pèptica. L'hepatitis, de tipus mixt i gravetat moderada, va aparèixer al cap d'un mes de tractament i s'acompanyà de neuropatia perifèrica. El pacient va rebre vitamina K, i es recuperà en 24 dies. La serologia vírica practicada va ser negativa. La biòpsia mostrà una necrosi centrizo-nal, esteatosi i balonització dels hepatòcits (el pacient era un bevedor moderat). Es va produir una nova administració de la tritiozina de manera accidental i tornà a aparèixer una alteració hepàtica.

4.3.3.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la sulfasalazina

S'han enregistrat quatre notificacions de possibles RAH relacionades

amb la ingesta de sulfasalazina per al tractament de la colitis ulcèrosa. Tres d'elles procedeixen de Catalunya (dues són publicacions) i la restant de Castella-Lleó (correspon a una publicació).

Les seves principals característiques es descriuen a la taula 51.

La relació de causalitat es va considerar "definida" en tres casos i "possible" en l'altre.

Es tracta de tres homes i una dona d'edats compreses entre 30 i 44 anys que van rebre entre 2 i 3 g de sulfasalazina al dia.

El període d'inducció va variar entre 7 i 26 dies i el de recuperació entre 1 i 44 dies.

Tres d'aquests pacients van presentar un quadre de tipus mixt i el quart no s'ha pogut classificar.

En tots els pacients la RAH es van associar a manifestacions d'hipersensibilitat (erupció cutània, eosinofília, febre, conjuntivitis i/o púrpura).

Tres pacients van ser tractats amb corticoides (n^{os} 1, 3 i 4).

Hi va haver reexposició positiva en els casos n^o 1, 2 i 4. La serolo-

Taula 51.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a la sulfasalazina.

n° pacient	Edat/ sexe	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	44/M	2/14 d	7	mixt	-	-	Cursa amb conjuntivitis i der- matitis. Reexposició positiva. Biòpsia hepàtica i cutània compatible. No serologia. NC hàbits tòxics ni ECO (Larraña- ga i Mardomingo, 1984).
2	34/M	2/21 d	21	mixt	11	-	Cursa amb febre, erupció cutà- nia, pruija i eosinofília. Re- exposició positiva. Serologia negativa. No ECO. No hàbits tòxics (Falguera Sacrest et al., 1986).
3	30/F	2/12 d	12	hepatitis	30	-	Cursa amb febre, adenopaties, erupció cutània i eosinofília. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	31/M	3/26 d	26	mixt	44	-	Cursa amb púrpura i erupció cutània. Presenta febre i eosinofília en la reexposició. Reexposició positiva. Serolo- gia negativa. No ECO. NC hà- bits tòxics (Murie Carrillo de Albornoz et al., 1987).

gia vírica practicada va ser negativa en el segon i el quart, mentre que per al primer es disposa d'una biòpsia hepàtica que recolza el diagnòstic.

Excepte el primer cas, que es va considerar greu, -malgrat la seva ràpida recuperació-, els altres van ser de gravetat moderada.

4.3.3.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els hipoglucemiant orals

En aquest apartat es recullen dues notificacions -una procedent de Catalunya i l'altra de Navarra- de dos quadres de gravetat moderada de RAH relacionades amb l'ús de dues sulfonilurees -la glibenclàmida i la glipizida-. Les seves característiques es descriuen a la taula 52.

Es tracta de dues dones de 50 i 55 anys. La primera va rebre 7,5 mg al dia de glibenclàmida durant gairebé un mes. Cap al 18^è dia de tractament va aparèixer una hepatitis que no es va poder classificar, bé que la biòpsia recolzava l'etiologia tòxica. La relació de causalitat entre el fàrmac i la RAH va ser "possible".

La segona pacient prenia 15 mg al dia de glipizida durant quasi 3 me-

Taula 52.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als hipoglucemíants orals.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	50/F	glibenclamida	7,5/27 d	18	hepatitis	21	-	Biòpsia compatible. No se- rologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	55/F	glipizida	15/87 d	1	colestasi	1	bezafibrat ^a buformina	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

sos. Des de l'inici del tractament es va desenvolupar icterícia, amb colúria i dolor abdominal. En aquell moment també rebia buformina però la deixà de prendre al cap d'uns dos mesos aproximadament. Més tard començà a prendre bezafibrat i tant aquest com la glipizida es van retirar al mateix temps, i la pacient es recuperà ràpidament. Degut a què el bezafibrat també ha estat implicat en alguns quadres de toxicitat hepàtica, es va considerar que podia haver tingut una relació amb l'evolució de la RAH, bé que no amb la seva aparició.

4.3.4. Fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori

Es presenten cinc notificacions -procedents totes de Catalunya excepte l'última que és de Navarra- de RAH atribuïdes a fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori segons la classificació de la EPhMRA (vegeu figura 29). S'han exclòs d'aquest grup dues notificacions relacionades amb antibiòtics i una amb analgèsics, que s'han analitzat dins del seu grup corresponent.

Vegeu les seves principals característiques a la taula 53.

La relació de causalitat es va considerar "probable" en un cas, "possible" en un altre i "condicional" en la resta.

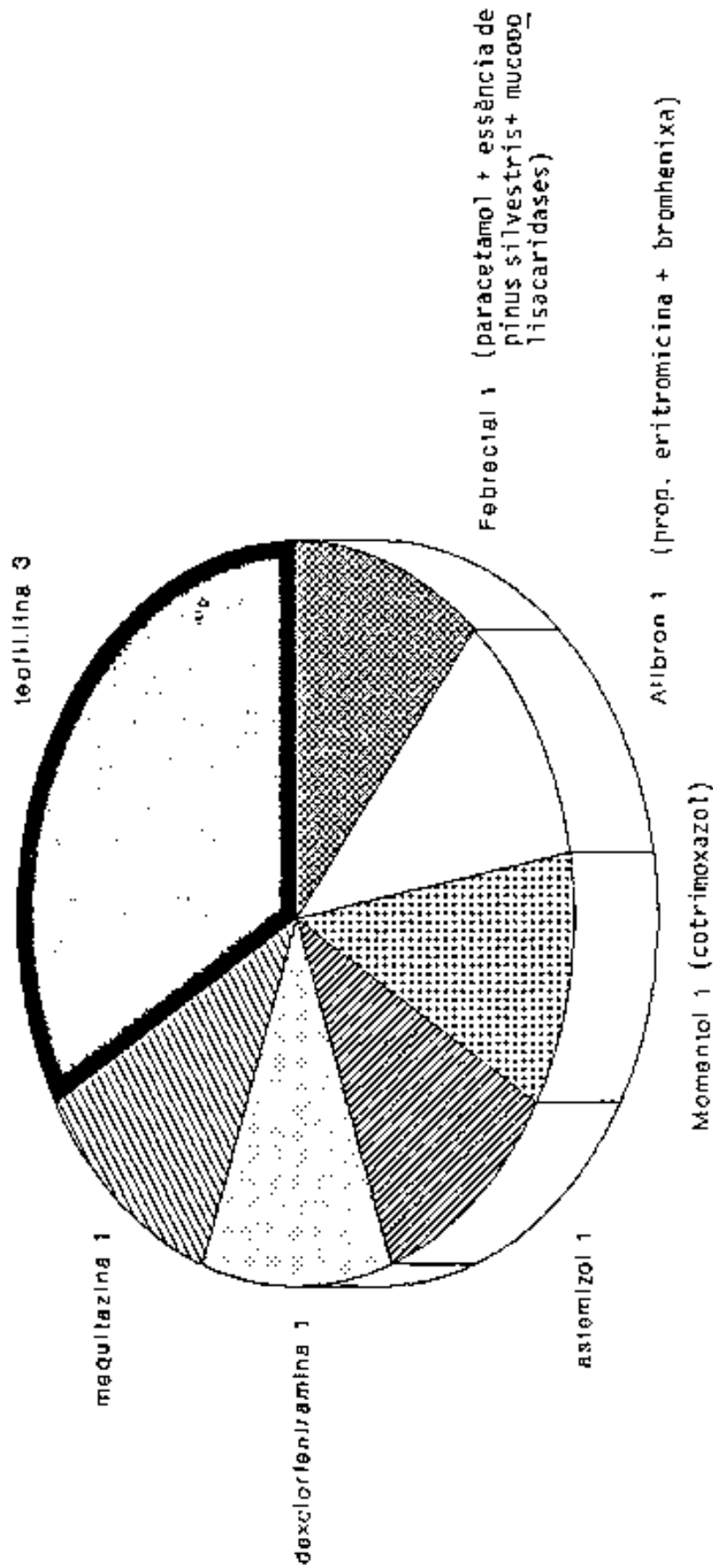


Figura 29.- Distribució dels diferents fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori (segons la classificació de la EPHRA) sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

Taula 53.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori.

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Indicació	Observacions
1	75/M	mequitazina	10/45 d	45	colestasi	25	-	pruïja	ECO normal. Biòpsia compatible. NC serologia. NC hàbits tòxics.
2	47/M	dexclorfeniramina astemizol	6/10 d 10/20 d	20 ^a 5	citòlisi	- 10	prednisona	edema angio- neuròtic	Serologia negativa. ECO normal. γGF: alt. difuses. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics.
3	62/F	teofil·lina	250/4 d	3	hepatitis	1	iodur potàssic	tos	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
4	37/F	teofil·lina	600/15 d	8	mixt	8	salbutamol eritromicina ^b	bronqui- tis aguda	Serologia negativa. ECO normal. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.
5	66/M	teofil·lina	-/25 d	23	citòlisi	cont tTA a 1 ½ m	eritromicina ^b Ameride [®]	bronqui- tis aguda	No serologia. ECO normal. OH fins fa 6 a (γ-GT normal).

^a Feia 10 dies que havia deixat la dexclorfeniramina quan sobrevingué clínica de RAH.

^b Fàrmac també considerat sospitós.

Els dos primers episodis es relacionen amb la ingesta de fàrmacs antihistamínic H_1 .

El primer pacient era un home de 75 anys que prenia 10 mg al dia de mequitazina per a un quadre de pruija. Al cap de 45 dies de tractament es detectà un quadre d'hepatitis colestàsica de gravetat moderada que es recuperà 25 dies després de deixar el tractament. L'ecografia abdominal va ser normal i la biòpsia hepàtica confirmà la colestasi.

El segon pacient era una dona de 47 anys que rebia astemizol (10 mg al dia) i dexclorfeniramina (6 mg al dia) per a un edema angioneuròtic. Va prendre l'astemizol durant vint dies i la dexclorfeniramina durant deu dies. Als cinc dies de prendre el primer fàrmac i quan ja en feia uns deu que havia deixat el segon, es detectà una hepatitis citolítica -de gravetat moderada-, que es recuperà als deu dies d'estar sense cap tipus de tractament. La serologia vírica va ser negativa, l'ecografia abdominal normal i la gammagrafia mostrà una hepatopatia difusa. La biòpsia hepàtica va recolzar el diagnòstic de citòlisi i a més es van apreciar signes de cronificació.

Aquesta dona també havia pres prednisona durant el mateix temps, que es va retirar quan va aparèixer la RAH, però no s'ha considerat aquest fàrmac com a sospitós degut a la manca de referències bibliogràfiques que l'hagin incriminat.

Els tres casos restants es van atribuir a teofil·lina.

El pacient n° 3 era una dona de 62 anys que va rebre tres cullerades al dia d'Elixifilin® (al voltant d'uns 250 mg de teofil·lina junt amb iodur potàssic) durant quatre dies per a tractar un quadre de tos. Al cap de tres dies va començar un quadre de malestar general, dolor abdominal, colúria, i a l'exploració presentà hepatomegàlia. Es va retirar el tractament i es va recuperar ràpidament, fet pel qual el metge no va cursar la petició de serologia vírica ni altres exploracions complementàries. La gravetat d'aquest quadre es va considerar lleu.

Els dos darrers casos (n° 4 i 5) corresponen a dos pacients amb bronquitis aguda que van rebre teofil·lina junt amb eritromicina. Es descriuen a l'apartat 4.3.1.1.

4.3.5. Fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor

La seva distribució segons la classificació de la EPHMRA es presenta a la figura 30.

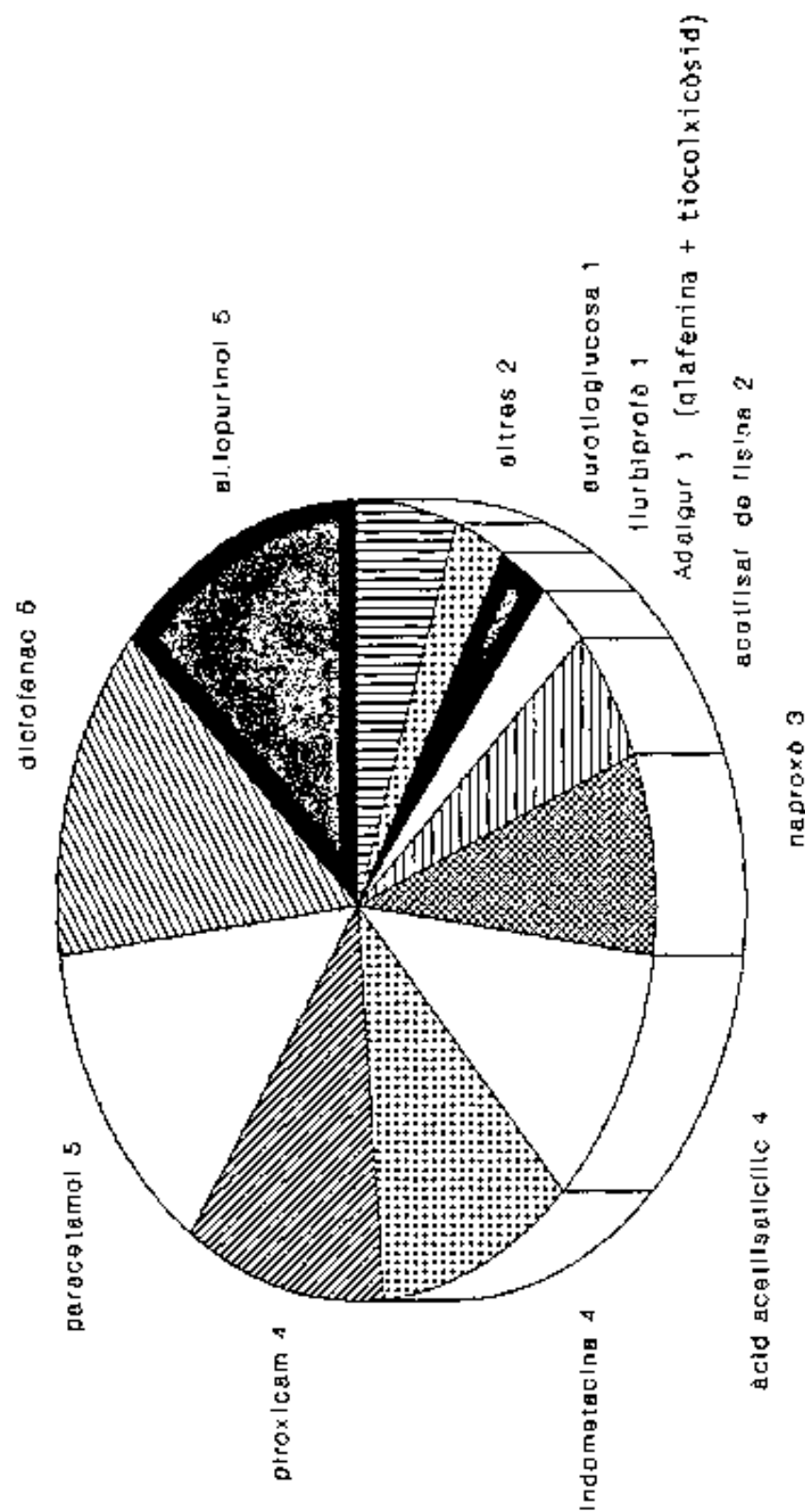


Figura 30.- Distribució dels diferents fàrmacs del grup de l'aparell locomotor sospitosos d'haver produït RAH (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

4.3.5.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els analgèsics

Durant el període de l'estudi s'han rebut 12 notificacions de RAH pressumptament relacionades amb la ingesta d'analgèsics. En quatre d'elles el fàrmac implicat és l'àcid acetilsalicílic (AAS) -en una també s'inclou el paracetamol-, en quatre més el paracetamol, en dues l'acetilsalicilat de lisina (ASL), en una el Tonopan® (combinació a dosis fixes de propifenazona, cafeïna i dihidroergotamina), i en l'última l'Adalgur® (combinació de glafenina i tiocolxícòsid).

També s'analitzen dins del grup dels analgèsics tres notificacions on el fàrmac possiblement implicat (sol o bé acompanyat d'altres preparats) és el triflusal. Degut a la seva similitud amb l'AAS, les tres notificacions rebudes s'han inclòs en aquest grup.

Tretze notificacions (81,3%) procedeixen de Catalunya. Les dues restants (12,5%) corresponen una a Navarra i l'altra a Cantàbria (6,2%). La relació de causalitat es va considerar probable en 7 notificacions, possible en 6 i en dues més és condicional.

Les seves característiques més destacades es mostren a la taula 54.

Els quatre episodis relacionats amb l'AAS es refereixen a 3 dones i 1 home d'edats compreses entre 7 i 70 anys tractats amb dosis que van variar entre 0,5 i 6 g al dia. El període d'inducció va variar entre

Taula 54.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als analgèsics.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Indicació	Observacions
1	61/F	AAS	-/cont.	-	h. crònica	-	-	cefalea	No serologia. NC hà- bits tòxics.
2	70/M	AAS	0,5/23 d	23	colestasi	27	dipiridamol, paracetamol ^a	alteració vascular cerebral	Biòpsia compatible. No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
3	25/F	AAS	6/2 d	2	alt. ez. hep.	7	-	AR juvenil	Continua amb dosi de 4 g al dia sense pro- blemes. No serologia. NC hàbits tòxics.
4	7/F	AAS	2/210 d	150	alt. ez. hep.	30	-	AR juvenil	No serologia. NC hà- bits tòxics.
5	7/M	ASL	1,5/2 d	2	Sd Reye	17	-	virasi	Biòpsia compatible.

(continua)

Taula 54.- (Continuació)

n ^o pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Indicació	Observacions
6	29/F	ASL	5,4/8 d	5	citòlisi	-	-	AR juvenil	Serologia negativa. ECO normal. Biòpsia compatible. Uns dies abans fa RAH per pi- roxicam. NC hàbits tòxics. Posteriorment es publicà (Rivero Puente et al., 1988).
7	73/F	triflusal	0,9/1 a	1 a	colestasi	30	hidrocloro- tiazida ^a dipiridamol prazosina	alteració vascular cerebral	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
8	76/F	triflusal	0,3/2 a	2 a	citòlisi	6 m	bendazac ^a	alt. retina	Serologia VHA i VHB negativa. NC hàbits tòxics (Ballesteros et al., 1987).

(continua)

Taula 54.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Indicació	Observacions
9	66/M	triflusal	0,6/29 d	25	citòlisi	94	-	-	Cursa amb eosinofília. Serologia negativa. In- gesta 80-100 g al dia d'OH.
10	62/F	paracetamol	0,5/120 d	105	cirrosi hepàtica	-	herbes medicinals ^b	dolor	No serologia ni ECO. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.
11	30/M	paracetamol	3/3 d	3	citòlisi	10	-	febres	Serologia VHB negati- va. ECO normal. No hà- bits tòxics.
12	49/F	paracetamol	0,5/120 d	100	alt. ez. hep.	16	Deanxit ^a Brinerdina ^a	dolor lumbar	No serologia. No hà- bits tòxics.
13	70/M	paracetamol	-/18 d	23	colestasi	32	dipiridamol AAS ^a	dolor ar- ticular	Biòpsia compatible. No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
14	79/F	Febrectal ^a	2 sup ^c /2 d	2	colestasi	-	ampicil·lina	febres	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.

(continua)

Taula 54.- (Continuació)

n ^o pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (g al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Indicació	Observacions
15	40/F	Tonopan ^a	-/5 a	5 a	hepatitis	30	clobazam ^a	migranya	Cursa amb febre, erupció cutània i prurí. Serologia negativa. NC hàbits tòxics.
16	76/M	glafenina + tiocolxícosid	0,8/6 d	6	citòlisi	15	-	dolor articular	Presenta alt. funció renal. Serologia VHB negativa. ECO i -grafia normal. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

^b Croton niveus, romani, salvia i sanguinària.

^c Supositoris amb 600 mg de paracetamol.

AAS = àcid acetilsalicílic; ASL = acetilsalicilat de lisina.

Tonopan^a = combinació a dosis fixes de propífenazona + cafeïna + dihidroergotamina; Deanxit^a = melitracè + flupentixol; Brinerdina^a = clopamida + reserpina + dihidroergotamina; Febrectal^a = paracetamol + essència de pi + mucopolisacàridases.

2 dies i gairebé 5 mesos i el de recuperació entre 7 dies i un mes.

Dues pacients van presentar un augment de les transaminases de caràcter lleu (en un cas hi havia també un augment de la FA). Una d'aquestes (n° 3) va presentar la RAH en augmentar la dosi de 4 a 6 g i va desaparèixer quan es va restablir el tractament a dosis inferiors. Una altra pacient va presentar una colestasi i la darrera una hepatitis crònica. Aquesta era una dona de 61 anys que per a una cefalea prenia AAS de manera continuada des de feia temps. La RAH continuava al cap de dos mesos de seguiment i sense que es suprimís la ingesta d'AAS.

L'AAS era utilitzat per al tractament d'una artritis reumatoide en dues ocasions, per a una cefalea en una altra i per a patologia vascular cerebral en la restant.

Un malalt (n° 1) també havia pres paracetamol fins 5 dies abans del diagnòstic de colestasi. Es va considerar que aquest fàrmac podria estar-hi relacionat.

En els dos pacients que segueixen el fàrmac implicat va ser l'acetilsalicilat de lisina (ASL). El primer (n° 5) era un noi de 7 anys que va rebre aquest fàrmac per a una virasi durant 2 dies, quan van aparèixer vòmits, dolor abdominal, cefalea, alteració de la consciència i midriasi. A l'anàlisi destacava un augment de les TA i de

l'amoní. Es van practicar totes les exploracions pertinents (fons d'ull, punció lumbar, TAC i EEG, biòpsia hepàtica) i es va diagnosticar una síndrome de Reye. Malgrat que el quadre és greu i presenta una elevada mortalitat, el pacient es va recuperar en unes dues setmanes.

El cas n° 6 va ser una noia de 29 anys amb una artritis reumatoide juvenil per a la qual va rebre inicialment aurotiomalat sòdic (25 mg a la setmana), piroxicam (20 mg) i metilprednisolona durant 15 dies. La pacient va presentar febre, icterícia, vòmits, hipotensió i una hepatitis citolítica greu, motiu pel qual es retirà tota aquesta medicació -excepte els corticoides- i s'instaurà tractament amb dextrà, vitamina K i antibiòticoteràpia (per una infecció sobreafegida de les vies urinàries). La noia es recuperà als 44 dies. La serologia practicada va ser negativa i l'ecografia mostrà unes vies biliars normals. La malalta se'n va anar d'alta, amb l'analítica normalitzada i tractament amb metilprednisolona i ASL (5,4 g al dia). Al cap d'aproximadament una setmana va presentar de nou una citòlisi greu. Es va retirar l'ASL i la pacient referia una milloria als 15 dies però al cap de gairebé mig any les TA no s'havien normalitzat. A la biòpsia hepàtica s'observaven canvis histològics compatibles amb una hepatitis tòxica. Finalment la malalta va seguir tractament amb sals d'or, que va tolerar bé.

Els tres casos de toxicitat hepàtica que es van relacionar amb l'ad-

ministració de triflusal (n^{os} 7, 8 i 9) corresponien a dues dones de 73 i 76 anys i a un home de 66 anys.

Las dosis utilitzades van variar entre 300 i 900 mg. El període d'inducció, molt variable, va oscil·lar entre 1 mes aproximadament i 2 anys; la recuperació es va produir al cap d'entre 1 i 6 mesos després de deixar el tractament.

Dos pacients van presentar un quadre de citòlisi un d'ells acompanyat d'eosinofília i l'altre de colestasi.

En una ocasió el triflusal s'utilitzava per problemes vasculars cerebrals i en l'altra per a una alteració retiniana. Un pacient (n^o 7) també prenia hidroclorotiazida; es considera que també podria haver estat la causant de la colestasi. Una altra pacient (n^o 8) havia rebut també bendazac (1,5 g al dia) per a unes cataractes dos mesos abans d'iniciar el quadre, fàrmac que es va retirar junt amb el triflusal. El metge notificador va considerar només el bendazac com a possible causant de la citòlisi hepàtica. Posteriorment el cas es publicà (Ballesteros et al., 1987) junt amb un altre cas relacionat amb el bendazac observat pel mateix metge i que es comentarà a l'apartat 4.3.6.

En els 5 pacients següents (n^{os} 10 a 14) el fàrmac que es va relacionar amb el trastorn hepàtic va ser el paracetamol. Es tracta de tres

dones i dos homes. Les seves edats oscil·laven entre 30 i 79 anys. La dosi diària variava de 500 mg a 3 g. En el cas n° 10 el pacient havia pres paracetamol regularment durant uns 4 mesos. La RAH que va aparèixer va ser una cirrosi hepàtica que es va considerar greu. La biòpsia confirmà el diagnòstic. Cal afegir que aquesta dona prenia regularment herbes medicinals (croton niveus, romaní, sàlvia i sanguinària, i per a cap d'aquestes s'ha descrit clarament la producció de toxicitat hepàtica).

El període d'inducció, molt variable, comprenia des de 2 dies fins a 4 mesos. Els tres pacients que es van recuperar (n° 11, 12 i 13) ho van fer als 10, 16 i 32 dies respectivament.

Pel que fa al patró o tipus d'hepatotoxicitat, a part de la cirrosi hepàtica, en un cas (n° 11) es presentà una hepatitis citolítica -la serologia al VHB va ser negativa i l'ecografia abdominal normal-. En el pacient n° 12 va aparèixer un augment lleu de les TA i de la γ -GT. Aquesta dona també prenia Deanxit® (combinació a dosis fixes de melitracè i flupentixol) i Brinerdina® (associació de clopamida, reserpina i dihidroergotoxina). No es va disposar de serologia vírica.

Els dos pacients següents (n°s 13 i 14) van presentar un quadre moderat de colestasi. El primer deixà el paracetamol 5 dies abans de l'aparició del quadre. A més havia pres AAS durant el mateix període que es detectà la lesió hepàtica, per tant l'AAS s'ha considerat tam-

bé relacionat amb el quadre. A més, rebia dipiridamol durant el mateix període que l'AAS, però aquest no es va implicar en la RAH degut a l'absència de referències en la literatura sobre els seus efectes indesitjables de tipus hepàtic. Es disposà d'una biòpsia que recolzava el diagnòstic.

El darrer pacient (n° 14) va rebre Febrectal® (combinació a dosis fixes de paracetamol -500 mg- essència de pi i mucopolisacaridases) per via rectal durant dos dies. També presentà una hepatitis colestàsica de la qual es desconeix el desenvolupament.

No es disposa d'informació sobre la serologia vírica ni consta que s'hagués practicat una ecografia abdominal. La pacient estava prenent ampicil·lina durant el mateix període, però aquesta no s'ha implicat en la producció de la RAH degut a que la seva hepatotoxicitat no està ben establerta. El metge notificador referia un episodi similar d'etiologia desconeguda cinc anys abans.

Cap d'aquests cinc pacients tenia història d'ingesta crònica d'alcohol.

La pacient n° 15 va ser una dona de 40 anys que des de feia 5 anys prenia ocasionalment Tonopan® (combinació a dosis fixes de propifenazona, cafeïna i dihidroergotamina) per a una migranya. Al cap d'aquest temps, i quan feia uns 30 dies que rebia clobazam, presentà

una hepatitis que va cursar amb icterícia, hepatomegàlia, febre, pruíja i erupció màculo-papular. Es recuperà al cap d'un mes i la serologia vírica va ser negativa.

El darrer pacient (n° 16) va ser un home de 76 anys que prenia Adal-gur® (glafenina -500 mg- i tiocolxícòsid) per a dolor articular. Al cap de sis dies de tractament va aparèixer un quadre d'hepatitis citolítica, amb augment de la FA, la γ -GT i la bilirubina sèrica, que es va associar a una alteració de la funció renal. Tot el quadre es va recuperar dues setmanes després de retirar el tractament. La serologia al VHB va ser negativa i l'ecografia i la gammagrafia hepàtica van ser normals.

4.3.5.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Durant el període de l'estudi s'han rebut 18 notificacions en les quals el fàrmac implicat ha estat un AINE. La majoria (55,5%) provenen de Catalunya, tres (16,7%) de la Comunitat Valenciana, dues (11,1%) de Castella-Lleó i Navarra i una (5,5%) de Cantàbria. A la taula 55 se n'indiquen les característiques.

En cinc notificacions el fàrmac sospitós va ser el diclofenac, en

Taula 55.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als antiinflamatoris no esteroïdals.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmac	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	16/M	diclofenac	100/15 d	14	colestasi pura	30	-	Serologia VHB negativa. No ECO. NC hàbits tòxics.
2	83/M	diclofenac	100/15 d	15	colestasi	15	-	No serologia. ECO normal. Biòpsia: Fetge pseudoganglionar. Re-exposició positiva. NC hàbits tòxics.
3	42/F	diclofenac	150/8 d	7	hepatitis	13	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	34/F	diclofenac	100/14 d	14	hepatitis	20	-	A més rebia 100 mg de diclofenac per via rectal. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
5	62/F	diclofenac	125/4,5 anys	2 a	h. crònica activa	-	naproxè ^a diazepam ^a amitriptilina ^a	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.

(Continua)

Taula 55.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
6	72/F	piroxicam	20/-	-	colestasi	7	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
7	67/H	piroxicam	20/45 d	45	colestasi	30	quelina	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
8	29/F	piroxicam	20/15 d	15	citòlisi	44	-	Serologia negativa, ECO normal. Més endavant fa igual quadre amb AAL. NC hàbits tòxics (Rivero Puente et al., 1988).
9	64/F	piroxicam	20-40/30 d	30	mixt	mort als 53 dies	isofluorà ^a	Cursa amb eosinofília i alteracions renals. Serologia negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.
10	64/F	Indonilo ^{ob}	-/90 d	90	citòlisi	37	prednisona diòsmina	Serologia negativa. ECO normal. NC hàbits tòxics.

(Continua)

Taula 55.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
11	54/F	Indonilo ^b	-/-	-	citolíst	-	eritromicina ^a	Serologia VHA i VHB negativa. NC hàbits tòxics.
12	38/F	Indonilo ^b	3 c/22 d	90	citolíst	37	-	Serologia VHB negativa. Biòpsia de colestasi.
13	55/M	Indometacina	125/30 d	22	mixt	133	-	Serologia negativa. ECO normal. No hàbits tòxics (López Navidad et al., 1987).
14	45/F	naproxè	1000/7 d	6	colestasi	-	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
15	81/F	naproxè	275/1 d	1	colestasi	10	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
16	62/F	naproxè	-/4,5 anys	2 a	h. crònica activa	-	diclofenac ^a diazepam ^a amitriptilina ^a	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.

(continua)

Taulela 55.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
17	59/M	proglumetacina	300/206 d	206	alt. ez. hep.	20	clortalidona ^a	No serologia. NC hàbits tòxics.
18	42/M	flurbiprofè	200/20 d	20	alt. ez. hep.	39	-	Serologia VHB negativa. NC hàbits tòxics (Càceres et al., 1988).
19	75/M	bendazac	1500/180 d	180	citòlisis	120	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
20	76/F	bendazac	1500/90 d	90	citòlisis	180	triflusal ^a	Serologia VHA i VHB negativa. NC hàbits tòxics (Ballesteros et al., 1987).
21	67/F	bendazac	1500/30 d	30	citòlisis	120	-	Serologia negativa. Reexposició positiva. NC hàbits tòxics (Ballesteros et al., 1987).

^a Fàrmac també considerat sospitós o relacionat amb la RAH.

^b Indoniflo® = combinació a dosis fixes d'indometacina (50 mg) i zolimidina (200 mg).

quatre el piroxicam, en quatre la indometacina (en tres d'elles associada a la zolimidina en l'especialitat Indonilo®), en tres el naproxè, en una la proglumetacina i en l'última el flurbiprofè.

S'han inclòs en aquest apartat tres notificacions, procedents de Catalunya, d'alteracions hepàtiques atribuïdes al bendazac. Aquest preparat és un AINE que es va introduir a Espanya l'any 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", per aquest fet està en el grup dels fàrmacs actius sobre els òrgans dels sentits (grup S) segons la classificació de la EPhMRA.

La relació de causalitat ha estat "probable" en 10 notificacions (47,6%), "possible" en 7 (33,3%), condicional en 2 (9,5%) i definida en dos casos (9,5%).

En els primers cinc pacients el fàrmac sospitòs d'haver produït la RAH va ser el diclofenac. Es tracta de tres dones i dos homes, d'edats compreses entre 16 i 83 anys. La dosi diària va oscil·lar en tots els casos entre 100 i 150 mg. La pacient n° 4, a més, va rebre 100 mg al dia de diclofenac per via rectal durant el mateix temps que en rebia per via oral.

El període d'inducció de l'alteració hepàtica va ser d'una a dues setmanes en la majoria dels casos. Cal tenir en compte, però, que en el pacient n° 5 va ser de dos anys. La RAH que es va produir fou una hepatitis crònica activa (HCA) que no s'havia recuperat al cap de 3,5 anys de seguiment. A la biòpsia es detectà una HCA i cirrosi micro-nodular. La serologia va ser negativa. Aquesta pacient estava prenent altres fàrmacs (naproxè, diazepam i amitriptilina) que també podien haver contribuït o causat la RAH.

En la majoria dels pacients la recuperació es va produir entre dues setmanes i un mes després d'haver retirat el medicament.

Dos pacients van presentar una hepatitis colestàsica, la primera d'elles va ser una colestasi pura. En aquest pacient la serologia era negativa però no es va disposar d'ecografia abdominal. En el segon no es disposava de serologia però l'ecografia va ser normal i la biòpsia mostrà un fetge pseudoganglionar. Va haver-hi reexposició al diclofenac i la RAH va tornar a aparèixer. Posteriorment va ser publicat (Pinos et al., 1987).

En dues dones es va produir una hepatitis que no es va poder catalogar. En cap d'aquestes notificacions es va disposar de serologia vírica. En la pacient n° 4 va aparèixer un augment de les TA, la FA i la γ -GT sense que hi hagués cap alteració en la bilirubina. Podria tractar-se d'una hepatitis granulomatosa però no es va poder obtenir

una biòpsia per a confirmar-ho.

A cap de les cinc notificacions no hi consta que la RAH s'associés a algun tipus de manifestació d'hipersensibilitat.

Només en la pacient n° 5 hi havia altres fàrmacs sospitosos d'haver produït la RAH i en cap malalt el motiu de la prescripció del diclofenac fou una malaltia del col·lagen.

La gravetat de tots els casos es va qualificar de moderada.

En les quatre notificacions que segueixen el fàrmac implicat és el piroxicam. Es tracta de tres dones i un home. L'edat d'aquests pacients variava entre 29 i 72 anys.

La dosi diària va ser de 20 mg en tots els casos, si bé en el pacient n° 9 s'havia augmentat a 40 mg. La durada del tractament havia oscil·lat entre 15 i 45 dies. El període d'inducció va coincidir amb la durada del tractament; en aquests casos l'aparició de la RAH va motivar la supressió de l'administració de piroxicam de manera immediata.

La recuperació es va produir entre 7 i 44 dies després de la retirada del piroxicam. La pacient n° 9 morí 53 dies després d'haver-se iniciat el quadre (vegeu l'apartat 4.1.2).

En dues notificacions s'hi descrivia una hepatitis colestàsica de grau moderat, una altra va ser una citòlisi greu (n° 8) i la darrera una alteració de tipus mixt amb desenllaç mortal. Aquest va ser l'únic cas en el qual es van descriure algunes manifestacions suggestives d'hipersensibilitat.

Les indicacions del tractament amb piroxicam van ser diferents quadres de dolor articular i osteoartròsi en totes les notificacions, excepte en el pacient n° 8, que presentava una artritis reumatoide juvenil (vegeu l'apartat 4.3.5).

Només en el cas n° 9 hi constava un altre fàrmac implicat. Es tractava de l'isofluorà, que va ser administrat per a la intervenció quirúrgica d'una colecistectomia (vegeu l'apartat 4.1.2). Aquest fàrmac pot haver contribuït a l'empitjorament del quadre d'afectació hepàtica.

En els quatre pacients següents el fàrmac relacionat amb l'aparició de la RAH va ser la indometacina, en tres notificacions en forma de combinació a dosis fixes amb zolimidina (Indonilo®) i en una sola.

Es tracta de tres dones i un home, d'edats compreses entre 38 i 64 anys.

La dosi diària presa pels dos pacients en què constava va ser de 150

i 125 mg durant 22 i 30 dies respectivament. Un pacient (n° 10) va prendre Indonilo® durant 3 mesos però no se sap la dosi administrada.

El període d'inducció es coneix en 3 notificacions i va ser de 22 a 90 dies. El període de recuperació es va situar entre 1 i 4 mesos i mig.

En dos casos es descriu un quadre d'hepatitis citolítica greu. En un d'ells (n° 11) l'estearat d'eritromicina també hi estava implicat.

En els altres dos el quadre va ser de tipus mixt i de gravetat moderada. Un d'ells (n° 13) cursà amb artràlgies i pruija però aquestes manifestacions són insuficients per a pensar en un mecanisme d'hipersensibilitat. Aquest cas és una publicació (López Navidad et al., 1987). En l'altre cas la biòpsia mostrà una colestasi, mentre que en l'anàlisi hi havia una citòlisi important.

La indometacina s'havia prescrit en dos malalts (n° 11 i 12) per a un dolor articular, en un (n° 10) per a una osteoartrosi i en el darrer (n° 13) per a una neuràlgia.

Segueixen tres notificacions en les quals el fàrmac sospitós d'haver produït l'alteració hepàtica va ser el naproxè. Corresponen a tres dones d'edats compreses entre els 45 i 81 anys. La dosi diària va oscil·lar entre 275 mg i 1 g. El període d'inducció va ser molt varia-

ble -entre 1 dia i 2 anys-.

Els dos primers pacients van presentar una hepatitis de tipus colèstàsic de gravetat moderada. Per al primer no es coneix l'evolució ni es disposa de serologia vírica ni d'altres marcadors. El segon es recuperà en 10 dies i tampoc no es van poder descartar altres causes alternatives. El darrer malalt (n° 16) va presentar una hepatitis crònica activa, de gravetat moderada, que continuava després de 3,5 anys de seguiment. Hi havia altres fàrmacs implicats en la producció d'aquest quadre, com són el diclofenac, l'amitriptilina i el diazepam. La indicació en tots aquests pacients van ser problemes articulars no relacionats amb col·lagenosi.

El malalt n° 17 va ser un home de 59 anys que va rebre 300 mg al dia de dimaleat de proglumetacina per a una osteoartrosi. Al cap de gairebé 7 mesos de tractament va aparèixer una alteració dels enzims hepàtics, de gravetat moderada, que es va resoldre en uns 20 dies. A més, i durant el mateix temps, va prendre clortalidona. Aquest fàrmac també pot haver estat el causant del trastorn enzimàtic.

El pacient n° 18 correspon a un cas d'una publicació (Cáceres et al., 1988). Es tracta d'un home de 42 anys que prenia 200 mg al dia de flurbiprofè per a unes àlgies vertebrals. Als 20 dies de tractament es va detectar un augment de les TA i anèmia, quadre qualificat de gravetat moderada. La RA es recuperà als 39 dies de suprimir la me-

dicació i la serologia vírica practicada va ser negativa.

Finalment, els tres pacients darrers corresponen a dues dones i un home, de 76, 67 i 75 anys respectivament que per al tractament d'unes cataractes van prendre 1,5 g de bendazac al dia. La durada del tractament en tots els casos havia estat llarga, d'entre 1 i 6 mesos. Al cap d'aquest temps va aparèixer un quadre d'hepatitis citolítica en els tres pacients. En el primer, aquest va ser de caràcter lleu i en els altres moderat. La recuperació es produí al cap d'entre 4 i 6 mesos.

Per al primer malalt (n° 19) no consta que s'hagués practicat serologia vírica ni algun altre tipus de proves, mentre que en els altres dos es van descartar altres causes. Un d'ells (n° 20) prenia també triflusal, fàrmac que es va considerar també implicat en la RAH.

Aquest dos darrers casos es van publicar posteriorment a The Lancet (Ballesteros et al., 1987).

4.3.5.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els fàrmacs anti-gotosos

Aquest apartat inclou 5 notificacions de RAH relacionades amb l'admi-

nistració d'al·lopurinol.

Dues d'aquestes notificacions procedeixen de la Comunitat Valenciana i de Castella-Lleó respectivament i la resta de Catalunya.

La relació de causalitat va ser "probable" en dos casos i "possible" en els altres tres.

Les seves característiques més rellevants es descriuen a la taula 56.

Es tracta de quatre homes i una dona d'edats compreses entre 24 i 64 anys, que havien estat tractats amb dosis d'al·lopurinol que oscil·laven entre 100 i 200 mg al dia.

El període d'inducció va variar entre 14 i 150 dies i el de recuperació entre uns 7 dies i 3 mesos.

En tots els malalts, excepte en el n° 5, el patró d'hepatotoxicitat va ser de colestasi i el primer va ser una colestasi pura. El pacient n° 5 va presentar un augment lleu i asimptomàtic de les transaminases.

En dos pacients (n°s 1 i 4) la RAH s'acompanyà de manifestacions d'hipersensibilitat (erupció cutània, febre i eosinofília).

Taula 56.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a fàrmacs antigotosos.

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	55/F	al.lopurinol	100/20 d	20	colestasi pura	90	furosemda hidròxid d'alumini bicarbonat sòdic	Cursa amb erupció cutània, febre i eosinofília. Serologia VHB ne- gativa. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics (Bruguera et al., 1983).
2	30/M	al.lopurinol	200/150 d	150	colestasi	30	-	Reexposició positiva. No ECO ni serologia. Diagnosticat amb an- terioritat de malaltia de Gilbert. NC hàbits tòxics.
3	31/M	al.lopurinol	200/82 d	77	colestasi	-	-	Serologia VHB negativa. No ECO. Ingesta important d'OH.
4	64/M	al.lopurinol	100/14 d	14	colestasi	7	-	Cursa amb febre, eosinofília i erupció cutània. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics (Casas et al., 1987).
5	24/M	al.lopurinol	150/40 d	-	alt. ez. hep.	<30	-	No serologia. NC hàbits tòxics.

En cap notificació no consta que s'hagués practicat una ecografia abdominal, la serologia vírica va ser negativa en els pacients n^{os} 1 i 3, i per al primer es va disposar d'una biòpsia hepàtica compatible amb un quadre de colestasi.

Tres pacients (n^{os} 1, 4 i 5) presentaven una insuficiència renal crònica quan se'ls hi va prescriure l'al.lopurinol i el pacient n^o 2 estava diagnosticat de malaltia de Gilbert amb anterioritat. En aquest home la reexposició a l'al.lopurinol va desencadenar una nova descompensació.

Només el primer pacient rebia altres fàrmacs durant el mateix temps en què va prendre l'al.lopurinol, però cap d'ells no s'ha relacionat amb la producció de toxicitat hepàtica.

En els cinc pacients l'al.lopurinol es va prescriure per al tractament d'una hiperuricèmia.

La gravetat del quadre que van presentar els pacients n^o 2 i n^o 5 s'ha considerat lleu degut a les seves característiques tant clíniques com biològiques, mentre que la resta van ser considerats de gravetat moderada.

4.3.6. Psicofàrmacs

La figura 31 correspon a la distribució dels sospitosos d'haver produït una RAH segons la classificació de l'EPhMRA.

4.3.6.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antipsicòtics

S'inclouen tres notificacions de casos atribuïts a fenotiazines (2 a levomepromazina i una a clorpromazina combinada amb altres fàrmacs), dues a una combinació a dosis fixes de flupentixol -un tiòxantè- i melitracè -un antidepressiu tricíclic- i la darrera notificació a haloperidol.

Dues procedeixen de Catalunya, dues de Cantàbria, una de la Comunitat Valenciana i una de Castella-Lleó.

A la taula 57 se'n descriuen les principals característiques.

En dos casos la relació de causalitat va ser "probable" i en els altres quatre "possible".

Dos pacients (n^{os} 1 i 2), una dona de 74 anys i un home de 51 anys, rebien levomepromazina per a trastorns depressius -dosis de 50 i 25

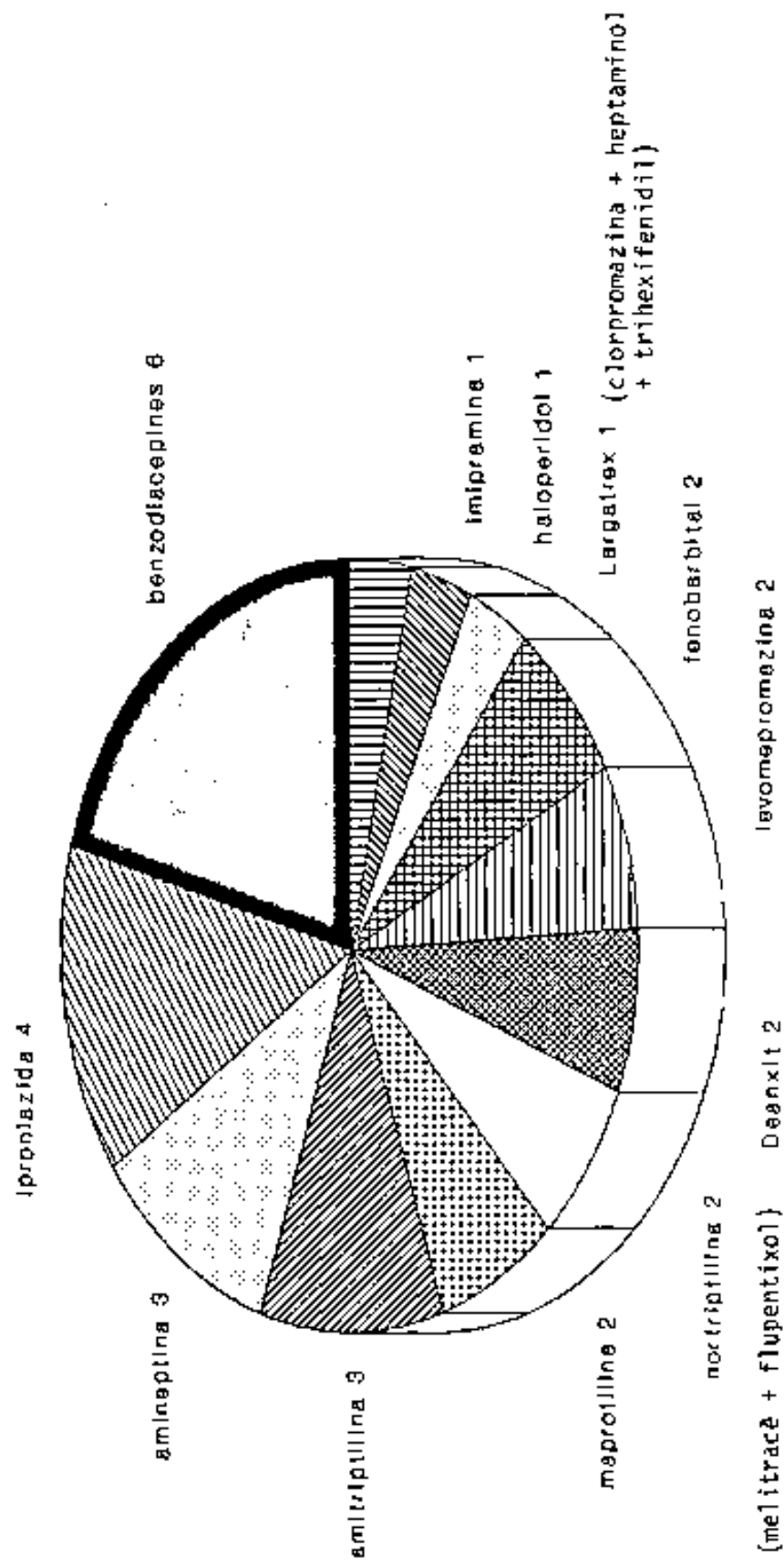


Figura 31.- Distribució dels diferents psicofàrmacs als quals s'han atribuït efectes indesitjables

hepàtics, segons la classificació de la EPMRA (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

Taula 57.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als psicofàrmacs: 1. Antipsicòtics.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	74/F	levomepromazina	50/ anys	anys	colestasi	7	-	ECO normal, no serologia. NC hà- bits tòxics.
2	51/M	levomepromazina	25/60 d	60	colestasi	13	amitriptilina ^a clordiazepòxid ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	45/M	Largatrex®	1 c/8 a	8 a	colestasi	-	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	42/F	Deanxit®	1 c/120 d	120	citòlisi	130	sulfat ferros	No serologia. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics.
5	49/F	Deanxit®	2 c/106 d	60	alt. ez. hep	10	paracetamol ^a Brinerdina®	No serologia. No hàbits tòxics.
6	77/F	haloperidol	3/14 d	15	citòlisi	21	-	No serologia. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

Largatrex®: combinació a dosis fixes de clorpromazina, heptaminol i trihexifenidil.

Deanxit®: combinació a dosis fixes de melitracè i flupentixol.

Brinerdina®: combinació a dosis fixes de clorpromida, dihidroergotoxina i reserpina.

mg al dia respectivament-. En el primer pacient la RAH va aparèixer al cap d'anys de tractament i es recuperà a la setmana de retirar el fàrmac. En l'altre pacient la RAH es va produir als dos mesos de tractament i es recuperà en 13 dies, una vegada suprimida la levomepromazina. El tipus de lesió en ambdós casos va correspondre a una colestasi. Durant el mateix temps el darrer malalt havia pres amitriptilina i clordiazepòxid, fàrmacs que es van retirar en aparèixer la RAH i que s'ha considerat que també podrien estar relacionats amb el quadre.

El pacient n° 3 correspon a un home de 45 anys que rebia un comprimit al dia de Largatrex® (combinació a dosis fixes de clorpromazina, heptaminol i trihexifenidil) per a trastorns del son. Al cap de vuit anys de tractament va presentar una hepatitis colestàsica, de la qual no es coneix el desenllaç.

Els pacients n° 4 i 5 corresponen a dues dones de 42 i 49 anys que prenen un i dos comprimits de Deanxit® respectivament (combinació a dosis fixes de 11,25 mg de melitracè i 0,5 mg de flupentixol), una d'elles per automedicació i l'altra per a un quadre d'ansietat. Els períodes d'inducció van ser de 2 i 4 mesos. El període de recuperació en la pacient n° 4 va ser d'uns 4 mesos i el tipus de lesió que presentà era citolític. A l'altra malalta (n° 5) se li detectà una alteració bioquímica lleu consistent en un augment de les TA i de la γ -glutamyltranspeptidasa que es va recuperar en 10 dies. Aquesta dona

prenia paracetamol -fàrmac potencialment hepatotòxic- des de feia tres mesos i Brinerdina® (associació a dosis fixes de clopamida, reserpina i dihidroergotoxina) -preparat que no s'ha considerat relacionat amb la RAH, des de cinc mesos abans. L'altra pacient prenia també sulfat ferrós.

Per a la pacient n° 4 es va disposar d'una biòpsia que va confirmar el diagnòstic de citòlisi. En l'altra pacient es va descartar la ingesta enòlica.

Finalment, el pacient n° 6 correspon a una dona de 77 anys que per a un trastorn mental sense especificar havia rebut 30 gotes diàries (3 mg) d'haloperidol durant dues setmanes. Al cap d'aquest temps va aparèixer una hepatitis citolítica de la qual es recuperà a les tres setmanes de la supressió del tractament.

La gravetat de tots aquests quadres va ser moderada excepte per al cas n° 5, que fou lleu.

4.3.6.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antidepressius tricíclics i similars

Aquest grup inclou 11 notificacions relacionades amb l'administració

d'antidepressius tricíclics (3 amb l'amineptina, 3 amb l'amitriptilina, 2 amb la nortriptilina, 1 amb l'imipramina i 2 amb el melitracè en combinació a dosis fixes amb l'antipsicòtic flupentixol) i 2 notificacions relacionades amb l'administració de l'antidepressiu tetracíclic maprotilina.

Pel que fa al centre d'on procedeixen les notificacions 9 (69,2%) van ser de Catalunya, 2 (15,4%) de la Comunitat Valenciana, 1 (7,7%) de Cantàbria i 1 (7,7%) de Navarra.

La relació de causalitat va ser "possible" en 10 casos (76,9%) i "probable" en els altres tres (23,1%). En una notificació on la causalitat es va qualificar de possible, la RAH es va acompanyar de manifestacions d'hipersensibilitat que van fer sospitar iatrogènia.

La taula 58 recull les seves característiques més rellevants.

En tres pacients la RAH s'ha atribuït a l'amineptina (n^{os} 1, 2 i 3). Es tracta de dues dones (de 54 i 41 anys) i un home (69 anys) que reben 100 mg al dia d'aquest fàrmac (en el pacient n^o 1 se'n desconeix la dosi). El període d'inducció va oscil·lar entre 2 dies i 3 mesos aproximadament. En la pacient n^o 1 la reacció adversa es detectà 3 dies després d'haver deixat l'amineptina.

La primera malaltia va presentar una hepatitis citolítica que es recu-

Taula 58.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als psicofàrmacs: 2. Antidepressius tricíclics i similars.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	54/F	amineptina	-/16 d	19	citòlisi	31	-	Cursa amb febrícula, mialgies i cefalea. Serologia VHA i VHB negativa. ECO normal. No hàbits tòxics.
2	41/F	amineptina	100/4 d	2	colestasi	-	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	69/M	amineptina	100/90 d	90	hepatitis	90	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
4	51/M	amitriptilina	75/60 d	60	colestasi	13	levomepromazina ^a clordiazepòxid ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
5	62/F	amitriptilina	25/4,5 a	2 a	h. crònica activa	-	diclofenac ^a naproxè ^a diazepam ^a	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.
6	55/F	amitriptilina	150/4 a	4 a	alt. ez. hep.	10	-	ECO normal, no serologia. Ingesta moderada d'OH.

(Continua)

Taula 58.- (Continuació)

n° pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatog toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
7	28/M	nortriptilina	30/1 a	a	colestasi	3	prazepam ^a	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
8	73/F	Tropargal®	2 c/23 m	1 a	míxt	11	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
9	78/F	imipramina	100/100 d	100	colestasi dissociada	5	-	Cursa amb erupció cutània i pruija. No ECO ni serologia. NC hàbits tòxics. Continua amb 25 mg al dia.
10	42/F	Deanxit®	1 c/120 d	120	citòlisi	130	sulfat ferrós	No serologia. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics.
11	49/F	Deanxit®	2 c/106 d	60	alt. ez. hep.	10	paracetamol ^a Brinerdina®	No serologia. No hàbits tòxics.
12	25/M	maprotilina	50/30 d	30	alt. ez. hep.	13	-	No serologia. NC hàbits tòxics.
13	42/F	maprotilina	75/9 m	9 m	alt. ez. hep.	30	oxitriptà	No serologia. No hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

Deanxit®: combinació a dosis fixes de melitracè i flupentixol.

Tropargal®: combinació a dosis fixes de nortriptilina i diazepam.

però aproximadament un mes després de retirar el tractament, cursà amb febrícula, miàlgies i cefalea i la serologia practicada va ser negativa.

En la segona pacient va aparèixer una hepatitis de predomini colestàsic de la qual se'n desconeix l'evolució. No es va disposar d'informació sobre l'exclusió de causes alternatives.

En el darrer cas el metge va notificar una hepatitis que es recuperà en 3 mesos. Es desconeix si es van practicar proves complementàries.

En tres pacients més el fàrmac implicat va ser l'amitriptilina. Corresponen a dues dones i un home d'edats compreses entre els 51 i 62 anys. La dosi diària oscil·lava entre 25 i 150 mg. Les característiques dels dos primers pacients i la RAH que van presentar es descriuen en els apartats 4.3.6.1 i 4.3.5.2 respectivament.

Pel que fa al tercer malalt, la RAH es va detectar quatre anys després d'haver començat el tractament amb amitriptilina. Es tracta d'un augment lleu de la GPT, γ -GT i FA que es va recuperar als 10 dies de retirar el tractament. No es va disposar de serologia vírica, l'ecografia va ser normal i constava una ingesta esporàdica d'alcohol.

En els dos pacients que segueixen (n^{os} 7 i 8) el fàrmac sospitós va ser la nortriptilina junt amb una benzodiazepina. El pacient n^o 7 va

rebre prazepam i el n° 8 prenia Tropargal® que, a més de la nortriptilina, conté diazepam.

La dosi diària de nortriptilina que prenien era de 25-30 mg. En ambdós casos la RAH va aparèixer al cap d'un any de tractament. La primera era una hepatitis de predomini colestàsic i de caràcter lleu que es recuperà en 3 dies. Aquest pacient presentà també una insuficiència renal aguda i el metge va sospitar una intoxicació per algun agent industrial que no s'identificà. Se li va practicar hemodiàlisi i va ser donat d'alta en 3 dies sense un diagnòstic ben establert. Més endavant se li administrà de nou la nortriptilina però es desco-neix l'evolució.

En l'altre malalt el quadre va ser de tipus mixt i es recuperà 11 dies després de retirar el Tropargal®. La gravetat de la RAH es va considerar lleu, perquè només hi havia una subicterícia com a manifestació clínica i els valors analítics estaven poc alterats. No es va practicar serologia vírica ni altres exploracions complementàries.

El pacient n° 9 va ser una dona de 78 anys que havia rebut 100 mg al dia d'imipramina per a un quadre depressiu durant gairebé 3 mesos i mig. Al cap d'aquest temps va presentar una colestasi dissociada que s'acompanyà d'una erupció màculo-papular i prurïja. Es va retirar la medicació i es tractà amb hepatoprotectors, recuperant-se als 5 dies. Es reinstaurà el tractament a dosis de 25 mg al dia sense que es pre-

sentessin problemes al cap de 10 dies de seguiment. No es va disposar d'exploracions complementàries.

La descripció dels quadres d'hepatotoxicitat dels pacients n^{os} 10 i 11 s'ha fet amb anterioritat (vegeu l'apartat 4.3.6.1).

En dues notificacions (n^{os} 12 i 13) la RAH s'ha relacionat amb la ingesta de maprotílina. Es tracta d'un home de 25 anys i una dona de 42 que havien rebut 50 i 75 mg al dia d'aquest fàrmac durant 1 i 9 mesos respectivament. Al cap d'aquest temps es va detectar un augment lleu de les TA en ambdós casos, que s'havia recuperat als 13 i 30 dies de retirar el tractament. En cap dels dos pacients es va disposar d'informació sobre la serologia vírica. Un d'ells rebia també oxitriptà, però aquest fàrmac no s'ha considerat relacionat amb la RAH.

4.3.6.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO)

Aquest grup inclou quatre notificacions relacionades amb la iproniazida procedents totes elles de Catalunya.

Les seves característiques més rellevants s'exposen a la taula 59.

Taula 59.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als psicofàrmacs: 3. Inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO).

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmac	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	70/F	iproniazida	-/27 d	15	hepatitis	8	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	26/F	iproniazida	50/60 d	60	hepatitis	-	Nobritol® sulpirida flunitrazepam	Se li practicà trasplantament hepàtic. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	38/F	iproniazida	-/40 d	1	citòlisi	cont als 7 d	-	Serologia VHB negativa. No hàbits tòxics.
4	57/F	iproniazida	50/56 d	38	mixt	mort als 18 d	Nobritol®	No serologia ni ECO. Necròpsia: atròfia aguda del fetge. NC hàbits tòxics.

Nobritol®: combinació a dosis fixes de medazepam i amitriptilina.

En tres casos la relació de causalitat va ser "possible" i en l'altre "probable".

Corresponen a quatre dones d'edats compreses entre els 26 i 70 anys. Dues (n^{os} 2 i 4) havien rebut una dosi diària de 50 mg d'aquest fàrmac per a un trastorn depressiu. La pacient n^o 1 havia rebut una dosi desconeguda per al tractament d'una incontinència urinària i la n^o 3 una dosi progressivament menor un cop va aparèixer la RAH. Aquesta malalta va rebre la iproniazida per un quadre depressiu. El període d'inducció de la RAH oscil·lava entre 1 dia i 2 mesos. Cal assenyalar que, excepte en la pacient n^o 2, el tractament no es va suprimir un cop es detectà la RAH.

El període de recuperació va ser variable segons el malalt. Per a la primera malalta va ser de 8 dies. La segona presentà un coma hepàtic greu i va requerir un trasplantament d'aquest òrgan. Se'n desconeix el desenllaç.

La RAH que es va produir en la 3^a pacient continuava al cap d'una setmana de la supressió del fàrmac. El darrer cas va ser mortal; la mort es produí als 18 dies de l'inici del quadre i quan encara rebia iproniazida.

En les dues primeres dones la RAH va ser una hepatitis que no es va poder catalogar (la primera de gravetat moderada i la segona greu),

una altra va correspondre a una lesió citolítica de gravetat moderada i finalment, en la n° 4 el patró va ser mixt i la RAH mortal.

Dues pacients (n°s 2 i 4) van rebre altres fàrmacs durant el mateix període de temps i bé que ambdues prenen un preparat que conté amitriptilina -fàrmac potencialment hepatotòxic- el tipus de lesió que es va produir i les seves característiques apunten a la iproniazida com a fàrmac causant.

4.3.6.4. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb les benzodiazepines

En aquest apartat s'hi inclouen sis notificacions de RAH relacionades amb l'administració de diferents benzodiazepines. La meitat procedeixen de Catalunya, dues de la Comunitat Valenciana i la darrera del centre de Cantàbria.

La relació de causalitat és "probable" en tres d'elles i "possible" en les altres.

Les seves característiques es descriuen a la taula 60.

Corresponen a tres dones i tres homes d'edats compreses entre 28 i 62

una altra va correspondre a una lesió citolítica de gravetat moderada i finalment, en la n° 4 el patró va ser mixt i la RAH mortal.

Dues pacients (n°s 2 i 4) van rebre altres fàrmacs durant el mateix període de temps i bé que ambdues prenien un preparat que conté amitriptilina -fàrmac potencialment hepatotòxic- el tipus de lesió que es va produir i les seves característiques apunten a la iproniazida com a fàrmac causant.

4.3.6.4. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb les benzodiazepines

En aquest apartat s'hi inclouen sis notificacions de RAH relacionades amb l'administració de diferents benzodiazepines. La meitat procedeixen de Catalunya, dues de la Comunitat Valenciana i la darrera del centre de Cantàbria.

La relació de causalitat és "probable" en tres d'elles i "possible" en les altres.

Les seves característiques es descriuen a la taula 60.

Corresponen a tres dones i tres homes d'edats compreses entre 28 i 62

Taula 60.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als psicofàrmacs: 4. Benzodiazepines.

n ^o pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatotoxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	51/M	clordiazepòxid	30/60 d	60	colestasi	13	levomepromazina ^a amitriptilina ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	28/M	prazepam	30/-1 a	-1 a	colestasi	3	nortriptilina ^a	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
3	33/F	alprazolam	50/30 d	32	alt. ez. hep.	60	aprindina ^a	No serologia. NC hàbits tòxics.
4	48/M	clorazepat dipotàssic	5/6 a	6 a	alt. ez. hep.	30	-	Serologia VHA i VHB negativa. NC hàbits tòxics.
5	40/F	clobazam	10/-30 d	-30	hepatitis	30	Tonopan [®]	Cursa amb febre, erupció cutània, pruija, icterícia i hepatomegalia. Serologia negativa. NC hàbits tòxics.
6	62/F	diazepam	5/4,5 a	2 a	hepatitis crònica activa	-	diclofenac ^a naproxè ^a amitriptilina ^a	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

Tonopan[®]: combinació a dosis fixes de cafeïna, propifenazona i dihidroergotamina.

anys. La dosi diària va variar segons el preparat. El període d'inducció va ser molt variable, d'entre un mes i sis anys.

En dos pacients (n^{os} 1 i 2) el patró va ser de colestasi i s'havien recuperat en 13 i 3 dies respectivament. En dos (n^o 3 i 4) la reacció va ser un augment lleu dels enzims hepàtics que s'havia recuperat als 2 i 1 mes respectivament de retirar la medicació. En la pacient n^o 5 va aparèixer una hepatitis que no es va poder qualificar -s'havia recuperat al cap d'un mes- i en la n^o 6 la RAH era una hepatitis crònica activa que continuava al cap de 3,5 anys de la supressió dels fàrmacs que prenia.

En tots els casos, excepte en el pacient n^o 4, constava la ingesta amb anterioritat a l'aparició de la RAH d'altres fàrmacs potencialment hepatotòxics, que es van retirar al mateix temps que la benzodiazepina. En tots aquests pacients es va considerar que aquests fàrmacs podien estar relacionats amb la RAH.

4.3.7. Aparell gènito-urinari i hormones sexuals

La figura 32 mostra la seva distribució segons la classificació de la EPHMRA.

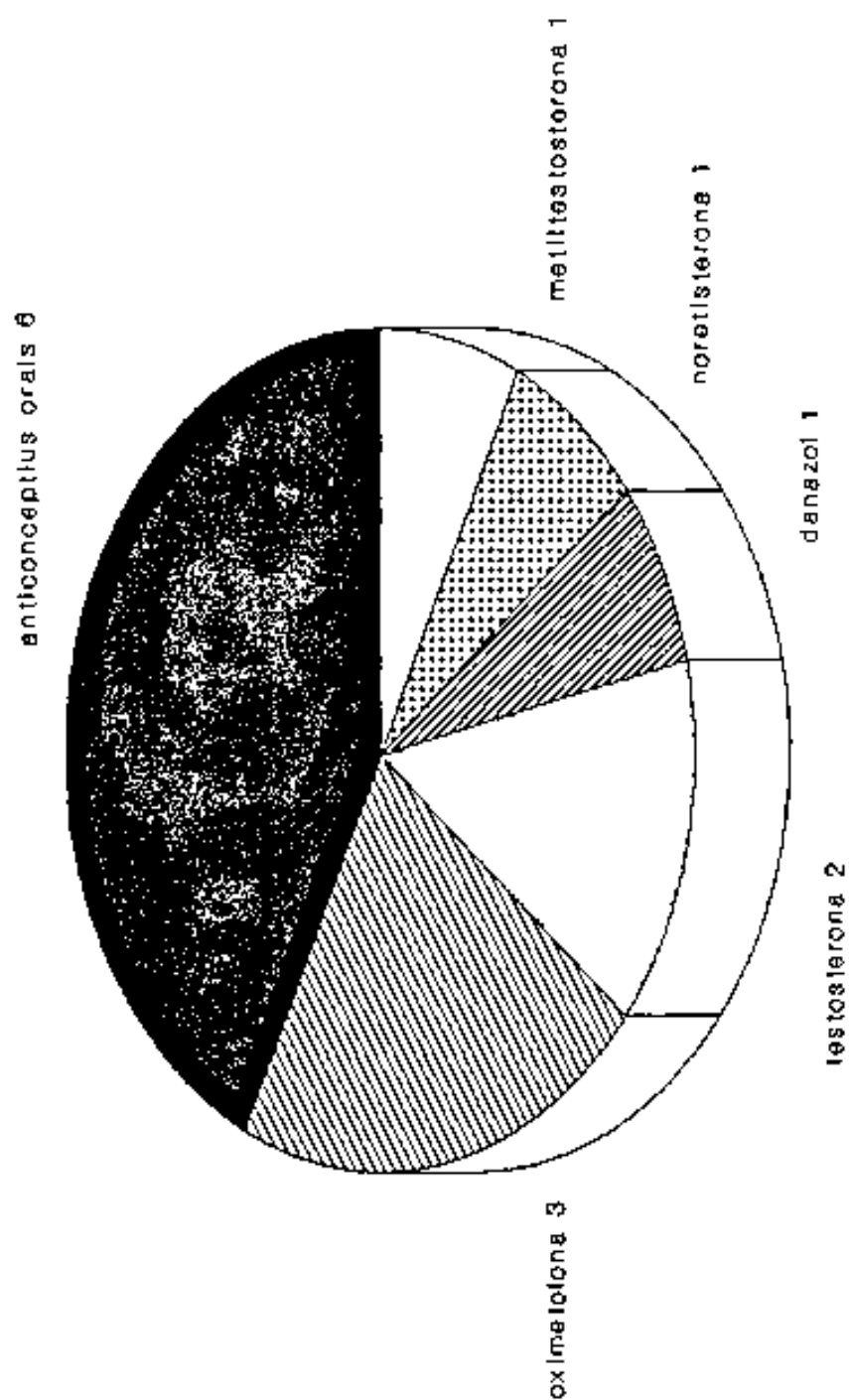


Figura 32.- Distribució dels diferents fàrmacs actius sobre l'aparell genito-urinari i hormones sexuals (segons la classificació de la EPHMRA), implicats en reaccions hepàtiques (ca) tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

4.3.7.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els contraceptius orals

En aquest apartat s'hi inclouen 6 notificacions de RAH relacionades amb l'ús de diferents contraceptius hormonals administrats per via oral. Tres d'elles procedeixen del centre de Catalunya, dues de Cantàbria i la darrera de Castella-Lleó. Excepte les de Cantàbria les altres corresponen a publicacions a revistes mèdiques.

La relació de causalitat va ser "probable" en quatre notificacions i "possible" en les altres dues.

Les seves característiques més destacades s'exposen a la taula 61.

L'edat d'aquestes sis dones es situa entre els 31 i els 52 anys. Les dosis d'estrogen eren de 0,05 mg o més. El període d'inducció va ser llarg en les pacients que van desenvolupar un adenoma o un hematoma hepàtic (entre 4 i 16 anys), mentre que la pacient n° 6 presentà una hepatitis colestàsica d'inici precoç -7 dies- que es recuperà en 2,5 mesos. La biòpsia practicada va mostrar una lesió colestàsica (Mur i Guerrero, 1988).

Les pacients en què va aparèixer un adenoma (n°s 1, 2, 3, 4) es van sotmetre a una extirpació quirúrgica del mateix.

Taula 61.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als fàrmacs de l'aparell gènito-urinari i hormones sexuals: 1: Contraceptius orals.

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Durada tractament	Període d'inducció	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	34/F	Neogynona®	8 a	8 a	adenoma	-	-	No clínica (Batalier Sifre et al., 1983).
2	31/F	Neogynona®	10 a	10 a	adenoma	-	-	
3	35/F	Ovoplex®	4 a	4 a	adenoma	-	-	
4	52/F	Lyndiol®	16 a	16 a	adenoma pel·lissos hepàtica hematoma hepàtic	-	-	Presentà clínica (Jiménez Garrido et al., 1984).
5	32/F	contraceptius orals	8 a	8 a	hematoma hepàtic	3 m	-	Cursà amb vessament pleural i vasculitis (Aguilar Luque et al., 1983).
6	31/F	contraceptius orals	7 d	7 d	colestasi	75 d	-	Biòpsia compatible. El contraceptiu contenia etinilestradiol. Serologia negativa. ECO normal. NC hàbits tòxics (Mur i Guerrero, 1988).

Neogynona®: etinilestradiol (0,05 mg) + levonorgestrel (0,25 mg).
 Lyndiol®: línestrol (2,5 mg) + mestranol (75 µg)
 Ovoplex®: etinilestradiol (0,03 mg - 0,05 mg) + levonorgestrel (0,15 - 0,25 mg).

La dona n° 4 presentà, a més de l'adenoma, un hematoma hepàtic i un quadre de peliosi hepàtica (Jiménez Garrido et al., 1984). La pacient n° 5 correspon a una dona de 32 anys que va prendre contraceptius orals -se'n desconeix l'especialitat- durant 8 anys, al cap dels quals es detectà un hematoma hepàtic important i vessament pleural, com a conseqüència o complicació d'una vasculitis relacionada amb els contraceptius segons suggereixen els autors de la publicació (Aguilar Luque et al., 1983). Es va intervenir quirúrgicament i es recuperà en tres mesos. El quadre observat va ser greu.

4.3.7.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres hormones sexuals

Pertanyen a aquest grup 7 notificacions de RAH atribuïdes a diferents fàrmacs derivats androgènics. Quatre procedeixen de Catalunya, una de Cantàbria, una de Pamplona i una de la Comunitat Valenciana.

La relació de causalitat va ser "probable" en quatre notificacions i "possible" en la resta.

Les seves característiques es descriuen a la taula 62.

Els tres primers pacients corresponen a dues noies i un noi d'edats

Taula 62.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als fàrmacs de l'aparell genito-urinari i hormones sexuals: 2: Altres hormones sexuals.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	13/F	oximetolona	87-100/5 m	4 m	mixt	9	-	No serologia ni ECO. Posterior- ment hepatitis colestàsica per ciclosporina. NC hàbits tòxics.
2	14/F	oximetolona	15/6 a	6 a	adenoma	-	-	Serologia VHB positiva (Couselo Sánchez et al., 1988).
3	13/M	oximetolona	-/3,5 a	3,5 a	adenoma? angioma? hepato- carcinoma?	cont als 5 m	-	-
4	69/M	metiltestosterona testosterona, enantat	15/4 m 500/9 m	4 m 9 m	colestasi pura	3 m	-	Biòpsia compatible. ECO normal. No serologia. NC hàbits tòxics (Carbó et al., 1984).
5	22/M	Testoviron depot® estanozolo	-/40 d 50/40 d	30 d 30 d	colestasi	cont als 2 m	-	Biòpsia compatible. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

(Continua)

Taula 62.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
6	31/F	norestisterona	10/12 d	12 d	hepatitis	22	ciclosporina ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
7	38/F	danazol	600/5 m	5 m	colestasi	55	-	Serologia VHA i VHB negativa. ECO normal. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

Testoviron depot®: propionat de testosterona + enantat de testosterona.

compreses entre els 13 i 14 anys que van rebre l'oximetolona per una anèmia aplàstica els dos primers i una anèmia de Fanconi el tercer.

El primer pacient va rebre una dosi diària de 100 mg durant 10 dies, després es reduí a 87 mg, dosi que prengué gairebé durant 5 mesos. Cap als 4 mesos de tractament va aparèixer una hepatitis mixta que es resolgué 9 dies de retirar l'oximetolona. Posteriorment s'instaurà tractament amb ciclosporina i la pacient presenta una hepatitis colègística.

La pacient n° 2 va prendre 15 mg al dia d'oximetolona durant 6 anys. Al cap d'aquest temps es detectà la presència d'un adenoma hepàtic localitzat en el lòbul esquerre que es va intervenir quirúrgicament. A més, la noia va presentar de manera simultània una hepatitis vírica de tipus B. El quadre es va qualificar de greu (Couselo Sánchez et al., 1989).

El darrer pacient va prendre oximetolona durant més de 3 anys, quan es detectà la presència d'una massa hepàtica. El metge notificador va sospitar que es podia tractar d'un adenoma, un hepatocarcinoma o bé un angioma. No es va intervenir quirúrgicament i la RAH, qualificada de greu, no havia remès al cap de 5 mesos de seguiment.

El pacient n° 4 era un home de 69 anys que, per automedicació, prenia 15 mg al dia de metiltestosterona i 500 mg al dia d'enantat de

testosterona. Al cap de 4 mesos de prendre la metiltestosterona i 9 mesos de prendre l'altre preparat va aparèixer una colestasi pura que es va resoldre uns 3 mesos després de deixar tota la medicació. L'ecografia abdominal va ser normal i la biòpsia hepàtica compatible amb una lesió de tipus colestàsic (Carbó et al., 1984).

El següent pacient (n° 5) correspon a un home de 22 anys que prenia Testoviron depot® (propionat de testosterona i enantat de testosterona) i estanozolol (50 mg al dia) per automedicació i de manera irregular. Al cap d'un mes de tractament va presentar una hepatitis colestàsica que continuava al cap de dos mesos d'haver retirat els fàrmacs. La biòpsia hepàtica era compatible amb el quadre del pacient i no constava la pràctica d'una ecografia abdominal.

La pacient n° 6 era una dona de 31 anys que per a una dismenorrea prenia noretisterona (10 mg al dia) quan va aparèixer una hepatitis que es recuperà gairebé al cap d'un mes de suprimir el fàrmac. Aquesta pacient també estava rebent ciclosporina i el metge notificador suggeria la possibilitat que es tractés d'una interacció entre ambdós fàrmacs -bé per addició d'efecte o per un mecanisme desconegut- doncs amb anterioritat havia pres noretisterona durant molt temps sense presentar cap problema. Posteriorment va continuar tractament amb ciclosporina amb una bona tolerància.

El darrer pacient (n° 7) correspon a una dona de 38 anys que va re-

bre danazol (600 mg al dia) durant 5 mesos per a una endometriosis. Al cap d'aquest temps va aparèixer una hepatitis colestàsica que es recuperà aproximadament als 2 mesos de retirar el danazol. La pacient va requerir tractament amb resinoolestiramina, fenobarbital i vitamina K. La serologia vírica practicada va ser negativa, l'ecografia abdominal normal i la biòpsia mostrava signes suggestius de colestasi.

4.3.8. Antiepilèptics

S'han rebut 12 notificacions relacionades amb l'administració de fàrmacs antiepilèptics. Quatre corresponen a la carbamazepina, cinc a la fenitoïna, dues a l'especialitat Epilantin® (associació a dosis fixes de fenitoïna i fenobarbital) -un dels pacients prenia a més fenobarbital de manera separada- i en el darrer cas el fàrmac sospitós ha estat el fenobarbital sol.

Totes elles procedeixen de Catalunya i sis corresponen a publicacions a revistes mèdiques (n^{os} 1, 3, 4, 5, 8, 9).

La relació de causalitat va ser "definida" en dues notificacions, "probable" en sis i en les altres quatre va ser "possible" (en dues d'aquestes hi havia també manifestacions d'hipersensibilitat).

Les seves característiques es descriuen a la taula 63 i la figura 33 mostra la seva distribució segons la classificació de la EPhMRA (per tant el fenobarbital no hi consta).

Les quatre primeres corresponen a quatre dones (de 7 a 64 anys) que van rebre una dosi diària de 230 a 800 mg de carbamazepina. El període d'inducció va ser de 7 a 37 dies i el de recuperació de 15 a 37 dies.

Les dues primeres dones van presentar una hepatitis colestàsica dissociada amb manifestacions sistèmiques d'hipersensibilitat. En la primera la serologia vírica va ser negativa i l'ecografia normal, excepte pel que fa a la presència d'una discreta hepatomegàlia. El quadre es va qualificar de greu (Díaz-Torres et al., 1984).

Per a la segona se'n desconeix la serologia, així com altres exploracions complementàries. El quadre també va ser greu. Aquesta pacient, a més, rebia cotrimoxazol per via rectal, ranitidina i penicil·lina (vegeu l'apartat 4.3.1.2).

La pacient n° 3 va presentar una hepatitis mixta. Els autors consideren que es va produir una interacció amb la metildopa -fàrmac que rebia de manera simultània i que es retirà en aparèixer la RAH- i van reexposar la malalta a la carbamazepina reapareixent la RAH (Orozco López et al., 1983).

Taula 63.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a fàrmacs antiepilèptics.

Nº pacient	Estat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatog toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	64/F	CBZ	600/7 d	7	colestasi dissociada	22	-	Cursa amb erupció cutània, febre, vessament pleural i eosinofília. Serologia VHB negativa. ECO normal. NC hàbits tòxics (Díaz-Torres et al., 1984).
2	33/F	CBZ	600/31 d	26	colestasi dissociada	35	ranitidina ^a cotrimoxazol ^a penicil·lina ^a	Cursa amb erupció cutània, urticària, febre, eosinofília. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	58/F	CBZ	800/-	-	mixt	15	metildopa ^a	Reexposició positiva a CBZ. No ECO. Serologia VHB negativa. NC hàbits tòxics (Orozco López et al., 1983).
4	7/F	CBZ	230/37 d	37	hepatitis	37	isoniazida ^a	Reexposició positiva a ambdós fàrmacs. Serologia negativa. No hàbits tòxics (Poo Argüelles et al., 1984).

(Continua)

Taula 63.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
5	63/M	DFH	-/15 d	7	mixt	62	-	Cursa amb erupció cutània, febre, pruija i eosinofília. Serologia VHB negativa. No ECO. Ingesta 120 g al dia d'OH (Pineda et al., 1984).
6	56/M	DFH	300/214 d	188	mixt	cont a 1 mes	cimetidina ^a	No serologia. ECO normal. No hàbits tòxics.
7	46/M	DFH	300/31 d	20	alt. ez. hep.	5	totalamat de meglumina ^a	Cursa amb vasculitis, febre, eosinofília i leucocitosi. No serologia. NC hàbits tòxics.
8	55/M	DFH	300/21 d	13	hepatitis	50	-	Cursa amb erupció cutània, febre, pruija i eosinofília. Serologia negativa. No ECO. NC hàbits tòxics (Martí Massó et al., 1983).
9	49/M	DFH	300/ 15 a	14 a	hepatitis crònica activa	-	-	Serologia VHB negativa. Biòpsia compatible. Ingesta moderada d'OH (Riera Velasco et al., 1986).

(Continua)

Taula 63.- (Continuació)

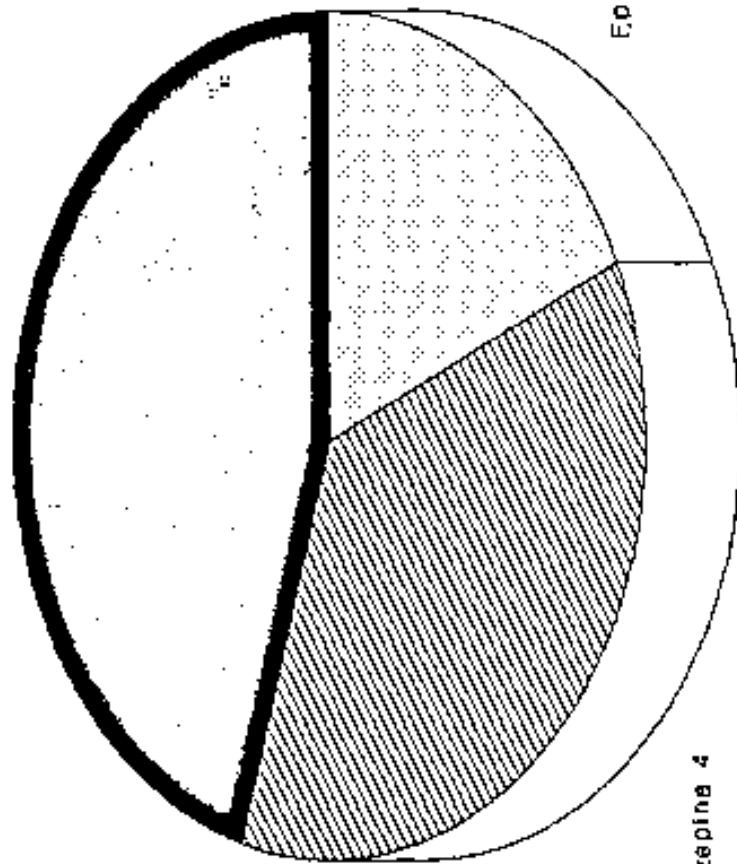
n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
10	21/M	Epilantín® FB	3 c/21 d -/8 d	21 1	citòlisi	30	-	Síndrome de Lyell. Biòpsia cutà- nia i hepàtica compatible. No serologia. NC hàbits tòxics.
11	19/M	Epilantín®	4 c/60 d	45	hepatitis	30	-	No serologia ni ECO. Biòpsia com- patible. NC hàbits tòxics.
12	11/F	FB	144/8 d	6	colestasi	64	-	S'associa a anèmia aplàstica i eritema multiforme. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

* Fàrmac també considerat sospitós.

Epilantín®: combinació a dosis fixes de FB i DFH.

CBZ = carbamazepina; DFH = fenitoïna; FB = fenobarbital.

fenitoïna 6



Epliantin 2 (fenitoïna + fenobarbital)

carbamazepina 4

Figura 33.- Distribució dels diferents antiepileptics sospitosos d'haver produït reaccions adverses hepàtiques, segons la classificació de la EPMRA (cal tenir en compte que poden haver-hi altres fàrmacs sospitosos en la mateixa notificació o ser combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius).

Finalment, la pacient n° 4 presentà una hepatitis i signes d'intoxicació per carbamazepina mentre prenia també isoniazida. Els autors suggereixen una possible interacció i van reexposar la noia a ambdós fàrmacs. Es va produir novament una alteració hepàtica i nivells tòxics de carbamazepina. Es va retirar definitivament la isoniazida i es reinstaurà la carbamazepina a dosis similars sense que presentés cap efecte indesitjable ni alteracions analítiques. La serologia va ser negativa (Poo Argüelles et al., 1984).

A continuació es descriuen cinc notificacions relacionades amb l'administració de fenitoïna no associada a fenobarbital.

Es tracta de 5 homes d'edats entre 46 i 63 anys. Tots havien rebut una dosi diària de 300 mg (excepte el pacient n° 5 que es desconeix). El període d'inducció va ser molt variable: en tres casos va ser d'1 a 3 setmanes, en un altre d'aproximadament mig any i en l'altre d'uns 14 anys. El període de recuperació va ser de 5 a 62 dies.

Dos pacients (n° 5 i 6) van presentar una hepatitis de tipus mixt, -un d'ells amb manifestacions d'hipersensibilitat-. Aquest darrer va rebre tractament amb corticoides i es va recuperar en uns dos mesos. La serologia vírica va ser negativa i constava una ingesta enèrica de 120 g al dia (Pineda et al., 1984).

L'altre pacient rebia també cimetidina, que es va retirar en apa-

rèixer la RAH i es substituï per ranitidina. No se'n coneix el desenllaç. No constava la serologia vírica i l'ecografia abdominal va ser normal.

La gravetat d'aquests quadres mixtos es va considerar moderada.

En el pacient n° 7 va aparèixer un augment de les TA junt amb vasculitis, febre, eosinofília i leucocitosi. Va rebre tractament amb corticoides i es recuperà al cap de 5 dies de deixar la fenitoïna. Dos dies abans de l'inici del quadre se li va practicar un TAC cerebral i va rebre una dosi de iotalamat de meglumina, que s'ha considerat que podria estar relacionat amb el quadre. No es disposa de serologia vírica ni d'altres proves complementàries. La gravetat d'aquest quadre es va qualificar de moderada.

El pacient n° 8 presentà una hepatitis associada a una erupció cutània, febre, pruija i eosinofília, que es recuperà al cap d'uns 2 mesos després de suprimir la fenitoïna. La serologia va ser negativa i la gravetat moderada (Martí Massó et al., 1983).

Finalment, el pacient n° 9 va presentar una hepatitis crònica activa de la qual se'n desconeix l'evolució. La serologia vírica va ser negativa i en la biòpsia destacava la presència d'àrees de necrosi i fibrosi i hepatòcits en vidre esmerilat. Constava una ingesta enèlica moderada. La gravetat va ser moderada (Riera Velasco et al., 1986).

Els dos pacients que segueixen (n^{os} 10 i 11) corresponen a dos homes (21 i 19 anys) que prenen 3 i 4 comprimits d'Epilantin® (100 mg de fenitoïna i 50 mg de fenobarbital) durant 21 i 60 dies respectivament. El primer d'ells va rebre, a més, una dosi desconeguda addicional de fenobarbital durant vuit dies.

Al cap de 21 dies de tractament amb Epilantin® i l'endemà de rebre el fenobarbital va aparèixer una hepatitis citolítica que evolucionà a insuficiència hepàtica greu, associada a una síndrome de Lyell. Es practicà una biòpsia hepàtica i cutània que confirmaren el diagnòstic. Es van retirar tots els fàrmacs i el malalt es recuperà en un mes.

L'altre malalt (n^o 11) presentà una hepatitis al cap d'un mes i mig de tractament. Es desconeix la serologia vírica però la biòpsia suggeria una hepatitis de caire tòxic. El quadre es va resoldre al cap d'un mes de la supressió de l'Epilantin®. La gravetat va ser moderada.

El darrer malalt (n^o 12) va ser una noia d'11 anys que va rebre 144 mg al dia de fenobarbital durant 8 dies. Al sisè dia va aparèixer una hepatitis colestàsica, anèmia aplàstica i eritema multiforme que van requerir tractament amb dosis altes de corticoides. Es retirà el fàrmac i tot el quadre es va resoldre en uns dos mesos. Un mes abans de l'inici de tot el quadre havia rebut fenobarbital a dosis d'aproxima-

dament 100 mg al dia. No constaven exploracions complementàries. El quadre es va qualificar de greu.

4.3.9. Vitamines

Aquest apartat inclou quatre notificacions de RAH relacionades amb la ingesta de preparats que contenen derivats de la vitamina A. En les dues primeres es tracta de l'etretinat i en les altres dues del retinol.

Tres notificacions procedeixen del centre de Catalunya i l'altra del de Navarra.

La relació de causalitat va ser "probable" en dos casos, "possible" en un i en un altre "condicional".

Les característiques d'aquestes notificacions s'exposen a la taula 64.

Es tracta de tres homes i una dona d'edats compreses entre 40 i 87 anys.

Els dos casos relacionats amb l'etretinat (n^{os} 1 i 2) -un amb patró

Taula 64.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a vitamines.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	87/M	etretinat	50/180 d	180	colestasi	31	-	ECO normal, no serologia. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.
2	54/M	etretinat	50/140 d	30	mixt	70	-	Serologia VHB negativa. ECO normal. Biòpsia compatible. Ingesta 80 g al dia d'OH.
3	49/F	Evitex A+E fuerte®	3 c/123 d	114	mixt	-	ketoconazol ^a	No serologia ni ECO. No hàbits tòxics.
4	40/M	Antomiopice®	3 c/-4a	-4 a	hemangioma	cont a 1 any	-	Serologia VHA negativa. No hàbits tòxics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

Evitex A+E fuerte®: combinació a dosis fixes de nicotinat de tocoferol (230 mg) i palmitat de retinol (25.000 UI).

Antomiopice®: combinació a dosis fixes d'àcid acetilaspàrtic, citrulina, piridoxina, acetat de retinol (25.000 UI), tocoferol i vaccinium myrtillus.

de colestasi i l'altre de tipus mixt- prenien 50 mg al dia d'aquest fàrmac per al tractament d'una queratoderma i una psoriasi. La RAH va aparèixer al cap d'1 i 6 mesos de tractament i es va recuperar al cap de 2,5 i un mes, respectivament, de deixar l'etretinat.

En el pacient n° 1 l'ECO abdominal va ser normal i la biòpsia compatible amb el quadre presentat. Per a l'altre pacient la serologia va ser negativa, l'ecografia abdominal normal i la biòpsia mostrà una necrosi centrolobular, amb infiltrat portal mixt i eosinofília. Aquest pacient tenia antecedents d'ingesta enòlica de 80 g al dia. El primer quadre va ser qualificat de greu i el segon moderat.

El pacient n° 3 va prendre Evitex A + E fuerte® (nicotinat de tocoferol i palmitat de retinol). La dosi diària de retinol va ser de 75.000 UI i el període d'inducció d'uns 4 mesos. Presentà una hepatitis de tipus mixt de la qual se'n desconeix l'evolució, però continuava a les 2 setmanes d'haver retirat el retinol. Aquesta dona, a més, havia pres ketoconazol (200 mg al dia durant 2 mesos) si bé aquest es va retirar 54 dies abans de l'inici de la RAH. S'ha considerat, però, que aquest fàrmac podria haver estat relacionat amb el quadre hepàtic (vegeu l'apartat 4.3.1.3).

La darrera notificació (n° 4) fa referència a un home de 40 anys que prenia 3 comprimits al dia d'Antomiopic® (àcid acetilaspàrtic, citrulina, piridoxina, tocoferol, Vaccinium myrtillus i acetat de retinol)

durant uns 4 anys per al tractament d'una miopia. La dosi diària va ser de 75.000 UI. Al cap dels 4 anys es detectà un hemangioma hepàtic. Se li retirà l'Antomiopic®, es tractà amb hepatoprotectors i l'hemangiona persistia al cap d'un any de seguiment. La serologia vírica va ser negativa. El quadre es va qualificar de greu.

4.3.10. Anestèsics

S'han rebut cinc notificacions de RAH relacionades amb l'administració d'anestèsics, quatre corresponen a l'halotà i una a l'isofluorà.

Quatre procedeixen de Catalunya i una del Centre de Castella-Lleó.

La relació de causalitat és "probable" en les cinc notificacions.

Les seves característiques es descriuen a la taula 65.

Les quatre primeres notificacions corresponen a dos homes i dues dones (d'edats entre els 52 i els 68 anys) que van rebre una dosi única d'halotà. El període d'inducció va ser de 2 a 9 dies. Dos pacients (nº 1 i 3) presentaven antecedents d'administració prèvia d'halotà i un altre (nº 2) de dues intervencions quirúrgiques prèvies, de les quals se'n desconeixia el tipus d'anestèsic utilitzat. En els dos pri

Taula 65.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a anestèsics.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi	Període d'inducció (dies)	Patró hepato- toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	68/F	halotà	única	2	citòlisi	50	-	Antecedents d'administració d'halotà. Presenta febrícula i prurí-ja. Serologia negativa. NC hàbits tòxics.
2	52/M	halotà	única	4	mixt	cont als 3 m	-	Serologia VHB negativa. No ECO. NC hàbits tòxics.
3	56/F	halotà	única	2	mixt	90	-	Un mes abans havia rebut halotà. Presenta eosinofília. Serologia negativa. ECO normal. NC hàbits tòxics (Enríquez et al., 1987).
4	62/M	halotà	única	9	hepatitis	mort als 17 d	-	Presenta febre i icterícia. Serologia negativa. No ECO. Biòpsia compatible. NC hàbits tòxics.
5	64/F	isofluorà	única	-	citòlisi	mort als 40 d	piroxicam ^a	Cursa amb eosinofília i alteracions renals. Serologia negativa. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics.

^a Fàrmac considerat sospitós.

mers pacients el període d'inducció va ser de 2 dies.

Un malalt (n° 1) va presentar una hepatitis citolítica greu, amb component de colestasi, febrícula i pruíja, que es recuperà cap als 50 dies aproximadament. El pacient n° 2 va presentar un quadre mixt, greu, que continuava al cap de 3 mesos de seguiment. El n° 3 també presentà una hepatitis de tipus mixt, de caràcter greu, que cursà amb eosinofília i sense febre, i de la qual es recuperà en 3 mesos (Enríquez et al., 1987).

Finalment el pacient n° 4 va iniciar el quadre amb febre i icterícia. L'hepatitis va tenir un desenllaç mortal 17 dies després del seu inici.

En tots els quatre casos la serologia virica practicada va ser negativa.

Pel que fa al pes d'aquests pacients, ens consta que la n° 3 era una dona obesa, el n° 1 pesava 70 kg, el n° 2 pesava 75 kg i de l'altre pacient se'n desconeix el pes. De tota manera tampoc no es disposa de la talla de cap pacient.

Les característiques del pacient n° 5 es descriuen a l'apartat 4.3.5.2.

4.3.11. Altres

Aquest apartat recull disset notificacions relacionades amb diferents fàrmacs del grup V de la classificació de la EPhMRA. Sis fan referència a la cianamida, tres a la ciclosporina, dues al Thorotrast® (diòxid de tori), una al iotalamat de meglumina, una a l'azatioprina, una al metotrexat, una a la d-penicil·lamina, una a l'aurotioglucosa i la darrera a l'excipient dietilenglicol contingut en una pomada de sulfa diazina argèntica.

4.3.11.1. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la cianamida

Quatre notificacions precedeixen de Catalunya i dues de Castella-Lleó.

La relació de causalitat va ser "probable" en 3 casos i "possible" en la resta.

Les seves característiques es descriuen a la taula 66.

Corresponen a cinc homes i una dona, d'edats compreses entre 32 i 54 anys que van rebre dosis diàries de cianamida de 22 a 180 mg -es desconeix la dosi que prenia el pacient n° 5- per al tractament de

Taula 66.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a la cianamida.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	32/M	cianamida	60/15 d	12	colestasi pura	50	-	Cursa amb febre i eosinofília. Serologia VHB negativa. ECO nor- mal. Biòpsia compatible. Antece- dents d'alcoholisme (Vázquez Iglesias et al., 1983).
2	49/M	cianamida	60/18 d	15	colestasi	28	-	Serologia VHB negativa. ECO nor- mal. Biòpsia compatible. Antece- dents d'alcoholisme (Vázquez Iglesias et al., 1983).
3	54/M	cianamida	120-180/1 a	-	h. crònica activa	-	-	Biòpsia compatible, No serologia. Antecedents d'alcoholisme.
4	44/F	cianamida	30/6 m	-	-	cont als 7 m	-	Biòpsia: hepatòcits en "vidre esmerilat". No serologia. Antece- dents d'alcoholisme.

(Continua)

Taula 66.- (Continuació)

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatq toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
5	44/M	cianamida	-/10 a	10 a	-	-	-	Biòpsia: incusions citoplasmàti- ques com cossos de Lafora en he- patòcits i cels kuppfer. Antece- dents d'alcoholisme (Sáenz de Santa María et al., 1988).
6	52/M	cianamida	22/1 a	-	-	-	-	Biòpsia: hepatòcits en vidre es- merilat, PAS+, no esteatosi. Se- rologia VHB negativa. Antece- dents d'alcoholisme (Vargas Cas- trillón et al., 1987).

deshabituació alcohòlica. El període d'inducció va ser molt variable, de 12 dies a 10 anys.

Els dos primers van presentar una hepatitis colestàsica (en el primer cas es tractava d'una colestasi pura que cursà amb febre i eosinofília) als 12 i 15 dies de tractament i que es recuperà en 50 i 28 dies respectivament. La serologia va ser negativa. L'ecografia va ser normal i la biòpsia corresponia a un quadre de colestasi en ambdós casos (Vázquez Iglesias et al., 1983).

El tercer pacient va presentar una hepatitis crònica activa que continuava als 6 mesos d'haver retirat la cianamida. La biòpsia era compatible amb el quadre descrit i no constava la serologia vírica.

Els tres malalts que segueixen van presentar una alteració lleu de la biòpsia hepàtica consistent en la presència d'hepatòcits en vidre esmerilat (Sáenz de Santa María et al., 1988; Vargas Castrillón et al., 1987). Se'n desconeix l'evolució.

4.3.11.2. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la ciclosporina

Una de les notificacions procedeix de Catalunya, una altra de Cantàbria i la darrera de Navarra. La relació de causalitat va ser "defi-

nida" en un cas i "possible" en la resta.

Les seves característiques es descriuen a la taula 67.

Es tracta de dues dones i un home de 13 a 53 anys tractats amb una dosi diària de 500 a 600 mg. En els dos primers pacients es va produir una hepatitis de predomini colestàsic al cap de 5 i 3 dies de tractament. La primera es recuperà cinc dies després de la retirada de la ciclosporina i l'evolució de la segona va ser desconeguda. En la pacient n° 1 es va fer una reexposició i el quadre va reaparèixer. Amb anterioritat aquesta noia havia rebut oximetolona per al tractament de la seva anèmia aplàstica i va presentar una RAH de tipus mixt. En aquest pacient la RAH s'associà a hipertensió, tremolor i edema perifèric. No es va disposar dels resultats d'exploracions complementàries.

Les característiques del pacient n° 3 s'expliquen a l'apartat 4.3.7.2.

4.3.11.3. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els contrastos radiològics

Aquest grup inclou tres notificacions procedents de Catalunya.

Taula 67.- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a la ciclosporina.

n ^o patient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatg toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	13/F	ciclosporina	500/14 d	5	colestasi	5	-	Reexposició positiva. Abans RAH amb oximetolona. No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
2	53/M	ciclosporina	-/5 d	3	colestasi	-	-	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.
3	31/F	ciclosporina	600/contin	15	hepatitis	22	noretisterona ^a	No serologia ni ECO. NC hàbits tòxics.

^a Fàrmac considerat sospitós.

La relació de causalitat va ser "probable" en dues d'elles i "possible" en l'altra. Corresponen a dues notificacions de colangiocarcinoma i angiosarcoma mortals relacionades amb el contrast radiològic Thorotrast® que s'han descrit a l'apartat 4.3.5.2.

Les seves característiques es descriuen a la taula 68.

Les característiques de la RAH que presentà el pacient n° 3 s'han detallat anteriorment (vegeu l'apartat 4.3.8).

4.3.11.4. Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs

Aquest apartat inclou 5 notificacions de RAH atribuïdes a diferents fàrmacs. Tres d'elles procedeixen de Castella-Lleó i la resta de Catalunya.

La relació de causalitat va ser "definida" en un cas, "probable" en tres i "possible" en l'última.

Les seves principals característiques s'exposen a la taula 69.

Les RAH que presenten els pacients n° 1 i n° 5 s'han detallat anteriorment (vegeu l'apartat 4.3.5.2).

Taula 68- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts als contrastos radiològics.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi	Període d'inducció (dies)	Patró hepatog. toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	60/F	Thorotrast®	única	25 a	colangiocar- cinoma i angiosarcoma	mortal	-	(Bruguera et al., 1985).
2	73/M	Thorotrast®	única	37 a	colangiocar- cinoma i angiosarcoma	mortal	-	(Gras Borrell et al., 1985).
3	46/M	totalomat de meglumina	única	2	alt. ez. hep	16	DFH ^a	La RAH es acompanyar de vasculi- tis, febre, eosinofília i leu- còcitosi. No serologia. NC hà- bits tòxics.

^a Fenitoïna, fàrmac també considerat sospitós.

Thorotrast®: diòxid de tori.

Taula 69- Principals característiques dels episodis d'hepatotoxicitat atribuïts a altres fàrmacs.

n° pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
1	68/M	azatioprina	125/210 d	210	mixt	mort als 120 d	-	Serologia negativa, ECO normal. Biòpsia compatible. No hàbits tòxics (García Buey et al., 1988).
2	41/F	metotrexat	7,5 ^b /210 d	210	mixt	21	-	Reexposició positiva. Serologia negativa. ECO normal. No hàbits tòxics (Nolla Solé et al., 1988).
3	61/M	d-penicil· lamina	1000/4 d	4	colestasi	14	-	Cursa amb erupció cutània, febre, i eosinofília. Serologia negati- va. ECO normal. Ingesta moderada d'OH (Guerrero Navarro et al., 1988).

(Continua)

Taula 59- (Continuació)

n ^o pacient	Edat/ sexe	Fàrmacs	Dosi (mg al dia)/ durada	Període d'inducció (dies)	Patró hepatò toxicitat	Període de recuperació (dies)	Altres fàrmacs	Observacions
4	32/F	aurotioglucosa	100 ^b /270 d	180	citòlisi	mort als 3 m	-	Pacient amb artritis reumatoide. Cursa amb anèmia aplàstica. Sero- logia VHB negativa. Biòpsia com- patible. NC hàbits tòxics (Sanchiz Closa et al., 1983).
5	60/M	dietilenglicol	2 aplic. tòpic/ 4 d	4	alt. ez. hep.	mort als 7 d	-	Cursa amb IRA, amaurosi fugaç i acidosi metabòlica. La RA sem- bla ser produïda pel dietilengli- col, excipient que conté la poma- da. No serologia. NC hàbits tò- xics.

^a Fàrmac també considerat sospitós.

^b Dosi presa a la setmana.

El cas n° 2 fa referència a una dona de 41 anys que van prendre 7,5 mg a la setmana de metotrexat, durant 7 mesos, per a una artritis reumatoide. Al cap d'aquest temps es va detectar una hepatitis de tipus mixt que s'havia recuperat 3 setmanes després de retirar el fàrmac. Degut a que la pacient havia pres indometacina durant aquest temps i a la mala tolerància d'altres tractaments, es va reprendre l'administració de metotrexat i al cap d'una setmana va aparèixer una nova alteració de la funció hepàtica. La serologia vírica practicada va ser negativa i l'ecografia abdominal normal (Nolla Solé et al., 1988).

El pacient n° 3 era un home de 61 anys que va rebre 1 g al dia de d-penicil·lamina durant 4 dies per a una intoxicació per plom. Al cap d'aquest temps va aparèixer una hepatitis colestàsica que cursà amb febre, erupció cutània i eosinofília. Es recuperà a les dues setmanes de retirar la d-penicil·lamina. La serologia vírica va ser negativa i l'ecografia abdominal normal (Guerrero Navarro et al., 1988).

El pacient n° 4 correspon a una dona de 37 anys que prenia 100 mg al dia d'aurotioglucosa per al tractament d'una artritis reumatoide. Es tracta d'un cas de desenllaç mortal descrit en una publicació (Sánchez Closa et al., 1983) (vegeu l'apartat 4.1.2).

La descripció del pacient n° 5 s'ha fet a l'apartat 4.3.5.2.