



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS A HEPATOTOXICIDAD POR  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES DE LA IPS UNIVERSITARIA CLÍNICA  
LEÓN XIII.

ALEJANDRA CANO PANIAGUA

Trabajo de grado presentado para optar al título de Magíster en Ciencias  
Farmacéuticas y Alimentarias- Línea de Atención Farmacéutica

ASESOR:  
DR. PEDRO AMARILES MUÑOZ

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y ALIMENTARIAS  
MEDELLÍN, COLOMBIA  
2017

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	4
LISTA DE ESQUEMAS Y GRÁFICOS .....	5
LISTA DE ANEXOS .....	6
ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS .....	7
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
INTRODUCCIÓN .....	10
Hígado .....	10
Hepatotoxicidad: concepto.....	10
Tipos de hepatotoxicidad, mecanismo de producción y tipos de lesión hepática .....	10
Manifestaciones clínicas: signos y síntomas .....	12
Factores de riesgo .....	12
Identificación y diagnóstico de la toxicidad hepática.....	13
Tratamiento y desenlaces de la hepatotoxicidad .....	14
Medicamentos sospechosos de causar hepatotoxicidad .....	15
Incidencia de hepatotoxicidad causada por medicamentos.....	15
Reseña IPS Universitaria Clínica león XIII.....	16
JUSTIFICACIÓN .....	19
OBJETIVOS .....	21
Objetivo general.....	21
Objetivos específicos .....	21
MÉTODOS .....	22
Búsqueda bibliográfica .....	22
Estudio prospectivo de hepatotoxicidad en una institución de salud de alta complejidad.....	22
Población de estudio .....	23
Unidad de análisis .....	23
Criterios de inclusión .....	23

Criterios de exclusión .....	23
Fuentes para la obtención de la información .....	24
Información a recolectar .....	24
Variables sociodemográficas y clínicas .....	24
Análisis estadístico .....	24
Consideraciones éticas.....	25
Procedimiento general del estudio.....	26
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
Revisión estructurada .....	27
Estudio prospectivo de hepatotoxicidad .....	34
1. Características de los pacientes .....	34
2. Casos de hepatotoxicidad.....	36
3. Incidencia de hepatotoxicidad en pacientes de urgencias y hospitalización de la institución de salud .....	40
4. Grupos farmacológicos y medicamentos asociados a hepatotoxicidad en pacientes de la institución de salud .....	41
5. Factores de riesgo de los pacientes con hepatotoxicidad por agentes farmacológicos.....	42
6. Signos y síntomas .....	43
7. Alteración de enzimas hepáticas y tipos de lesión hepáticas .....	46
8. Medidas protectoras y manejo del paciente.....	49
9. Desenlace de las reacciones .....	49
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>51</b>
Revisión estructurada .....	51
Estudio prospectivo de hepatotoxicidad .....	52
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>56</b>
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>57</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>64</b>

ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos. ....	64
ANEXO 2A. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method.....	68
ANEXO 2B. Escala María & Victorino.....	69
ANEXO 3. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method simplificada.....	70
ANEXO 4. Consentimiento informado .....	71

## **LISTA DE TABLAS**

TABLA 1. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad definida.

TABLA 2. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad probable.

TABLA 3. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad posible.

TABLA 4. Características de los pacientes.

TABLA 5. Hepatotoxicidad vs género de los pacientes.

TABLA 6. Características de los pacientes con hepatotoxicidad.

TABLA 7. Casos de hepatotoxicidad en la IPS Universitaria Clínica León XIII.

TABLA 8. Grupos farmacológicos asociados a hepatotoxicidad.

TABLA 9. Factores de riesgo de los pacientes con hepatotoxicidad por agentes farmacológicos.

TABLA 10. Género femenino vs ictericia.

TABLA 11. Valores de enzimas hepáticas el día del ingreso al estudio.

TABLA 12. Género femenino vs elevación de alanino aminotransferasa y fosfatasa alcalina.

## **LISTA DE ESQUEMAS Y GRÁFICOS**

ESQUEMA 1. Identificación del medicamento sospechoso y valoración de la causalidad.

ESQUEMA 2. Protocolo de trabajo para el estudio.

ESQUEMA 3. Resultados generales de la revisión estructurada: medicamentos causantes de toxicidad hepática.

ESQUEMA 4. Resultados generales del estudio toxicidad hepática por medicamentos.

GRÁFICO 1. Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes con alteración de enzimas hepáticas.

GRÁFICO 2. Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes incluidos en el estudio.

GRÁFICO 3. Signos y síntomas valorados en las escalas de causalidad presentados por los pacientes con hepatotoxicidad.

GRÁFICO 4. Otros signos y síntomas presentados por los pacientes con hepatotoxicidad.

GRÁFICO 5. Tipos de lesión hepática.

GRÁFICO 6. Tipos de desenlace para las reacciones de toxicidad hepática.

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos.

ANEXO 2A. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method.

ANEXO 2B. Escala María & Victorino.

ANEXO 3. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method simplificada.

ANEXO 4. Consentimiento informado

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS**

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ALT: alanino aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

BD: bilirrubina directa

BI: bilirrubina indirecta

BT: bilirrubina total

DCSD: dolor en cuadrante superior derecho

FA: fosfatasa alcalina

GGT: gama-glutamyl transpeptidasa

HAI: hepatitis autoinmune

HTX: hepatotoxicidad

IPSU: Institución Prestadora de Servicios de Salud Universitaria León XIII

LSN: límite superior normal

M&V S: María-Victorino Scale

RUCAM: Roussel Uclaf Causalita Assessment Method

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



## RESUMEN

**Introducción:** con la farmacoterapia pueden aparecer reacciones adversas o problemas de toxicidad, como la hepática. La información epidemiológica sobre este problema en Colombia es limitada; por ello, es necesario identificar estrategias para prevenir o disminuir efectos nocivos y desenlaces fatales.

**Objetivo:** establecer datos epidemiológicos de hepatotoxicidad por medicamentos y factores asociados en pacientes ingresados al servicio de urgencias o de hospitalización en una institución de alto nivel de complejidad en Medellín, Colombia.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo prospectivo durante un año para establecer la incidencia de hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la institución que presentaran alteración en alanino aminotransferasa y/o fosfatasa alcalina, mayores de 18 años. Se recolectó la información para cada paciente y se aplicaron las escalas RUCAM y M&V para valorar causalidad del medicamento sospechoso.

**Resultados:** Se incluyeron 286 pacientes, 17 presentaron hepatotoxicidad por medicamentos y una por fitoterapéuticos, la edad promedio fue  $54.7 \pm 19.1$  años. Los grupos farmacológicos asociados fueron antiinfecciosos y anticonvulsivantes, incluyendo medicamentos como isoniazida, rifampicina, nitrofurantoina, fenitoína y ácido valproico para un total de 15 medicamentos causantes de hepatotoxicidad. El género más afectado fue el femenino y más de la mitad de los pacientes presentaron citopenia, ictericia, náuseas, vómito y hepatomegalia; el tipo de lesión hepática más frecuente fue la hepatocelular y la mayoría de los casos evolucionaron de manera favorable.

**Conclusiones:** la incidencia de hepatotoxicidad por medicamentos en los pacientes ingresados a la IPSU fue del 6%. Las comorbilidades y medicamentos concomitantes son factores de riesgo para la toxicidad hepática.

**Palabras clave:** hepatotoxicidad, transaminasas, medicamentos

## ABSTRACT

**Introduction:** associate to the pharmacotherapy may appear adverse reactions or toxicity problems, like hepatic. The epidemiological information about this problem in Colombia is limited, because of that is necessary identifying prevention and promotion of health strategies, to prevent or reduce injurious effects and fatal outcomes.

**Objective:** to establish epidemiological data about hepatotoxicity caused by drugs and associated factors in patients admitted in urgency or hospitalization services at high complexity level institution in Medellín, Colombia.

**Methods:** a descriptive prospective study was made for one year to establish hepatotoxicity incidence by drugs in patients at institution with altered values of alanine aminotransferase and/or alkaline phosphatase, older than 18 years old. After signing informed consent, data of each patient was collected and were applied RUCAM and M&V scales to assess causality of the suspicious drug.

**Results:** Of 286 patients included, 17 presented hepatotoxicity by drugs and one patient by herbal medicines, with an average age of  $54.7 \pm 19.1$  years. The pharmacological groups associated were anti-infective and anticonvulsant including drugs like isoniazid, rifampicin, nitrofurantoin, phenytoin and valproic and the total drugs causing of hepatotoxicity were 15. The gender the most affected was female and more than a half of patients had cytopenia, jaundice, nausea, vomit and hepatomegaly; the kind of hepatic injury most common was hepatocelular and most of cases progressed satisfactorily.

**Conclusions:** hepatotoxicity incidence by drugs in patients at IPSU was 6%. Comorbidities and concomitant drugs are risk factors for hepatic toxicity.

**Keywords:** hepatotoxicity, transaminases, drugs

## INTRODUCCIÓN

### Hígado

El hígado está conformado por hepatocitos, células responsables de metabolizar numerosas sustancias, entre ellas los fármacos (1,2), en especial los de carácter lipofílico, los cuales son biotransformados a compuestos más hidrofílicos, para su posterior excreción renal o biliar (3). La biotransformación ocurre por dos tipos reacciones: las de fase I y/o las de fase II. Las reacciones de fase I (oxido-reducción e hidrólisis) son realizadas por el citocromo P-450 (CYP-450) y convierten el fármaco a metabolitos más polares (hidrosolubles). En general, si estos compuestos son lo suficientemente polares se excretan, en caso contrario siguen la vía de las reacciones de fase II, mediante las cuales se incorpora al fármaco o metabolito un grupo funcional de los ácidos glucurónico, sulfúrico o acético, para formar un conjugado altamente polar y posteriormente ser excretado (4).

### Hepatotoxicidad: concepto

La hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos (1). Es una reacción adversa a medicamentos que puede ser poco frecuente, pero grave y por tanto, tener un impacto considerable en la salud (5).

### Tipos de hepatotoxicidad, mecanismo de producción y tipos de lesión hepática

La hepatotoxicidad producida o inducida por los fármacos o tóxicos pueden agruparse en dos tipos: reacciones intrínsecas (menos común) y las reacciones idiosincrásicas (más común) (6–8). Las características de este tipo de reacciones son (9):

- Reacciones intrínsecas: predecibles, dependientes de la dosis y reproducibles. La lesión se produce, fundamentalmente, a través de metabolitos tóxicos de los fármacos, que pueden ser radicales libres (producen peroxidación de lípidos de membrana), moléculas electrofílicas (se unen covalentemente con proteínas del hepatocito) u

oxígenos activos (también producen peroxidación).

- Reacciones idiosincrásicas: no predecibles, no dependientes de la dosis, no reproducibles y existe un amplio número de medicamentos capaces de causar este tipo de reacción (10). Se cree que el mecanismo subyacente es un polimorfismo genético de las isoenzimas del CYP450, responsables de las reacciones de biotransformación hepática de fase I de los fármacos. En este sentido, la generación en exceso de metabolitos tóxicos (radicales libres o compuestos electrofílicos que deplecionen el glutatión de las células) puede inducir peroxidación lipídica o unirse covalentemente a proteínas, originando derivados proteicos, que pueden inhibir enzimas celulares, bloquear la síntesis de proteínas y la replicación de ADN y ARN. Las consecuencias pueden ser necrosis hepatocelular, apoptosis o sensibilización a citocinas o productos inflamatorios (11). La hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica se divide en inmune y metabólica (7,12).

Los hepatocitos, los colangiocitos, las células de Kupffer y las células endoteliales participan en los mecanismos por los cuales los fármacos causan hepatotoxicidad (13). En éstas células, la toxicidad hepática está relacionada con la peroxidación de los lípidos de membrana (1) y la disfunción mitocondrial, principalmente por inhibición de la respiración celular, alteración en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos o ruptura de la membrana mitocondrial (14,15), teniendo como consecuencias la apoptosis, autofagia y necrosis, las cuales llevan a la muerte de las células (16,17). Además, se han identificado algunas hepatotoxinas producto del metabolismo hepático de los fármacos (18).

Aunque la histología hepática es considerada la herramienta estándar para definir el patrón de toxicidad hepática, en la práctica clínica, la mayoría de las lesiones hepatotóxicas se clasifican acorde a los resultados de pruebas bioquímicas (19). De este modo, y según lo acordado en el Consenso Internacional del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), las reacciones hepatotóxicas se pueden clasificar en (20):

Lesión hepática: establecida por una de las siguientes opciones: a) alanino aminotransferasa (ALT) >2 veces al límite superior normal (LSN); b) bilirrubina conjugada (BC) >2 LSN; c) incrementos en aspartato aminotransferasa (AST),

fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (BT), uno de ellos al menos  $> 2$  LSN (7,18). A su vez, la lesión hepática se clasifica en (21):

- Lesión hepatocelular: es un daño que se da en los hepatocitos y se manifiesta por el incremento aislado de ALT  $> 2$  LSN o una relación (R) entre ALT/FA (expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad)  $\geq$  de 5.
- Lesión hepática colestásica: es un daño que se da en los colangiocitos y/o vías biliares, se manifiesta por un incremento aislado de FA  $> 2$  LSN o  $R \leq 2$  LSN.
- Lesión hepática mixta: incluye la lesión hepatocelular, colestásica y granulomas, se manifiesta por el aumento de ALT  $> 2$ , incremento de FA y  $R > 2$  pero  $< 5$  LSN.

Por otro lado, según la ley de Hy, el aumento de ALT  $>$  de 3 veces el LSN con aumento de bilirrubina, con o sin un aumento de fosfatasa alcalina, es un indicativo de desarrollar una lesión hepática severa, usado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en la medición de hepatotoxicidad por fármacos nuevos (1,22,23).

### **Manifestaciones clínicas: signos y síntomas**

Las manifestaciones clínico-patológicas de la hepatotoxicidad incluyen hepatitis aguda y crónica, hepatitis fulminante, colestasis, ductopenia, hepatitis granulomatosa y esteatosis (esteatohepatitis, esteatosis macrovesicular o microvesicular) (6), acompañadas de síntomas generalmente inespecíficos como dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, fatiga, náuseas, vómito, diarrea, prurito, orina oscura, heces pálidas, artralgias, anorexia y rash (24). Además, puede aparecer hepatomegalia, eosinofilia, ascitis e inclusive encefalopatía hepática. Se dan aumentos de los valores normales de transaminasas (ALT y AST), y de los valores normales de fosfatasa alcalina y bilirrubina (11,25–27).

### **Factores de riesgo**

Para la aparición de hepatotoxicidad, se reconocen como principales factores de riesgo la sensibilidad o idiosincrasia de cada persona (28–31):

- Edad: la población de la tercera edad, por sus cambios fisiológicos y polimedicación, es la de mayor riesgo. Sin embargo, para la toxicidad por ácido valproico la población joven es la más afectada.
- Género: es un factor de riesgo importante, siendo el femenino el más susceptible a la toxicidad hepática por medicamentos.
- Consumo de alcohol: incrementa el potencial tóxico de los fármacos.
- Utilización concomitante de fármacos: se convierte en factor de riesgo por la ocurrencia de interacciones medicamentosas.
- Enfermedades hepáticas previas o subyacentes y otras enfermedades asociadas pueden aumentar el riesgo de los medicamentos hepatotóxicos.
- Factores genéticos relacionados con el polimorfismo genético del citocromo P450.

### **Identificación y diagnóstico de la toxicidad hepática**

La identificación de hepatotoxicidad es un proceso complejo de realizar; por ello, en la práctica, la tipificación se basa en considerar la presencia de dicha alteración, realizar una minuciosa indagación relacionada con la utilización de cualquier sustancia y descartar otras causas de hepatopatía (10,32). La indagación debe estar orientada a identificar todos los fármacos utilizados (prescritos y de venta libre), productos naturales, alimentos, exposición a tóxicos domésticos industriales o sustancias de abuso. En general, se debe buscar identificar el fármaco utilizado por el paciente más recientemente, el conocimiento de la lesión hepática y la descripción en la literatura científica (artículos, bases de datos o libros de texto con listados de fármacos con evidencia de daño hepático (33). Por su parte, la relación cronológica entre la exposición al agente sospechoso y la reacción hepatotóxica, es clave. En general, debe considerarse como sospechosos los fármacos utilizados en los últimos tres meses. La presencia de manifestaciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) favorece la identificación (1); así como el análisis histológico a través de la biopsia hepática (34). Además, el efecto de la re-exposición al agente sospechoso es un indicador de causalidad muy concluyente, pero limitada por motivos éticos, debido a que la reacción hepática puede ser de mayor gravedad que el episodio inicial (29).

Para solucionar la dificultad de la identificación e intentar estimar la

probabilidad de que un agente terapéutico esté asociado a un cuadro hepático, se han desarrollado escalas clínicas que puntúan factores tales como: ausencia o presencia de factores de confusión, la relación temporal de la hepatotoxicidad con el consumo del fármaco, coexistencia de factores de riesgo, descripción previa en la literatura, exclusión de otras causas y efectos de la re-administración del fármaco. Según la puntuación obtenida se establece un rango de probabilidad causal. En este sentido, existen escalas, tales como la *Roussel Uclaf Causalita Assessment Method (CIOMS/RUCAM)* y la *Clinical Diagnostic Scale o María-Victorino Scale (M&V CDS)*, considerándose que puede ser más adecuada la escala RUCAM (35). Sin embargo, a pesar de su utilidad teórica y de estar validadas, estas escalas son escasamente empleadas en la práctica clínica (36). Para favorecer su utilización, es conveniente tener el conocimiento de los posibles agentes asociados a hepatotoxicidad y disminuir el sesgo de subjetividad al momento de aplicarla (37). Finalmente, se plantea una serie de pasos para facilitar la identificación de la toxicidad hepática causada por medicamentos (ESQUEMA 1. Identificación del medicamento sospechoso y valoración de la causalidad) (21).

### **Tratamiento y desenlaces de la hepatotoxicidad**

En general, no se dispone de un tratamiento específico para la toxicidad hepática por medicamentos. El tratamiento se fundamenta en suspender el medicamento sospechoso, tratar los síntomas (uso de corticosteroides para las reacciones de hipersensibilidad), evitar otros agentes posiblemente hepatotóxicos y realizar el seguimiento de las pruebas de laboratorio (11,38). Existen algunas excepciones de antídotos para tratar las reacciones causadas por algunos medicamentos, tales como, la utilización de la acetil-cisteína como antídoto para la toxicidad por acetaminofén, o la misma acetil-cisteína para el tratamiento de la hepatotoxicidad por fenitoína y carbamazepina, al igual que la carnitina para la toxicidad por ácido valproico (39).

Con la suspensión del agente causante de toxicidad hepática, en la mayoría de los casos, la salud del paciente tiende a la evolución favorable; sin embargo, en otros, el daño sigue progresando y es necesario prolongar la hospitalización y cuando se da una insuficiencia hepática irreversible se requiere realizar un trasplante hepático (38) y si el daño en el tejido hepático

es muy severo se puede presentar la muerte del paciente, en cuestión de horas (29,40).

### **Medicamentos sospechosos de causar hepatotoxicidad**

Se estima que unos 1100 fármacos, excluidas sustancias de abuso y productos naturales, están asociados a reacciones de hepatotoxicidad (41). Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar alteraciones hepáticas (42), los grupos farmacológicos asociados con una mayor probabilidad son los antibióticos (amoxicilina-ácido-clavulánico, rifampicina), los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (diclofenaco, ibuprofeno), antidepresivos (paroxetina) y los anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico) (1,24,28,32,43). Adicionalmente, un estudio reciente muestra que, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos farmacológicos más asociados con toxicidad hepática (44). Estas categorías medicamentosas son de amplio uso en Colombia para el tratamiento de diferentes enfermedades (45).

### **Incidencia de hepatotoxicidad causada por medicamentos**

La toxicidad hepática genera entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios, un 2 a 3% de las hospitalizaciones por ictericia, el 10% de las hepatitis agudas ictericas (siendo más de un 40% en personas mayores de 50 años) y entre un 15 a 30% de los casos de insuficiencia hepática fulminante (19,46).

Aunque la hepatotoxicidad es menos frecuente que otros efectos adversos de los fármacos, debido a su gravedad y a que es la causa más usual de retiro de medicamentos del mercado farmacéutico, es valorado como un evento adverso de gran relevancia (33). Por ejemplo, en los últimos 20 años, se han retirado del mercado en Europa y USA, debido a su hepatotoxicidad, los siguientes medicamentos: troglitazona, bromfenaco, trovafloxacino, ebrotidina, nimesulida, nefazadona, ximelagatrán (5), lumiracoxib (1) y tolcapona (46).

Relacionado con datos epidemiológicos, en EE.UU, un estudio multicéntrico prospectivo mostró que los fármacos, entre ellos el acetaminofén, son la



causa más habitual del fallo hepático agudo, explicando el 39% de los casos y superando a las hepatitis virales A y B, infecciones que representan el 12% (47). Por su parte, en Francia se estima una incidencia de 13.9 (+/-2.4) casos por 100.000 habitantes, correspondiente a una frecuencia global anual de 8.1 (+/- 1.5) casos (43). En Suiza, la incidencia estimada es de 2.2 por 100.000 habitantes mayores de 15 años; mientras que, en España, la incidencia anual de enfermedad hepática grave se estima en 7.4 por 1.000.000 habitantes (Intervalo de confianza del 95% entre 6.0 a 8.8), con un aumento importante con la edad (28). Sin embargo, en Colombia la información relacionada con la incidencia y características de la hepatotoxicidad por fármacos es limitada, lo que se explica por la disponibilidad escasa de estudios, los cuales, además, son retrospectivos u orientados a fármacos específicos (45).

### **Reseña IPS Universitaria Clínica León XIII**

La IPS UNIVERSITARIA es una institución prestadora de servicios de salud perteneciente a la Universidad de Antioquia, cuya sede principal es en Medellín-Colombia. Opera como una corporación mixta sin ánimo de lucro, conformada por la Universidad de Antioquia y la Fundación de Apoyo hacia esta misma.

Ofrece servicios de alta calidad humana, técnica y científica, cualidades que la han destacado durante su recorrido empresarial, posicionándola en el sector de la salud por su calidad y buen servicio, de la mano de valores como honestidad, coherencia y responsabilidad. La IPS UNIVERSITARIA trabaja en pro de la calidad a través de su sistema de gestión, en el que se tiene al usuario como ente principal de todo proceso.

Actualmente cuenta con siete sedes distribuidas en el territorio colombiano. La Clínica León XIII es una de las más reconocidas, está ubicada en la ciudad de Medellín y desde el año 2007 emprendió una nueva era en la prestación de servicios médicos y hospitalarios bajo la administración de esta institución. La Clínica León XIII sitio en el que se realizó el presente trabajo, presta servicios de salud de alta complejidad en la mayoría de las especialidades médicas tales como anestesiología, cirugía, cardiología, urología, ortopedia, dermatología, gastroenterología, infectología, hematología, hepatología, toxicología, psiquiatría, oncología, pediatría, urgencias, entre otras, las cuales

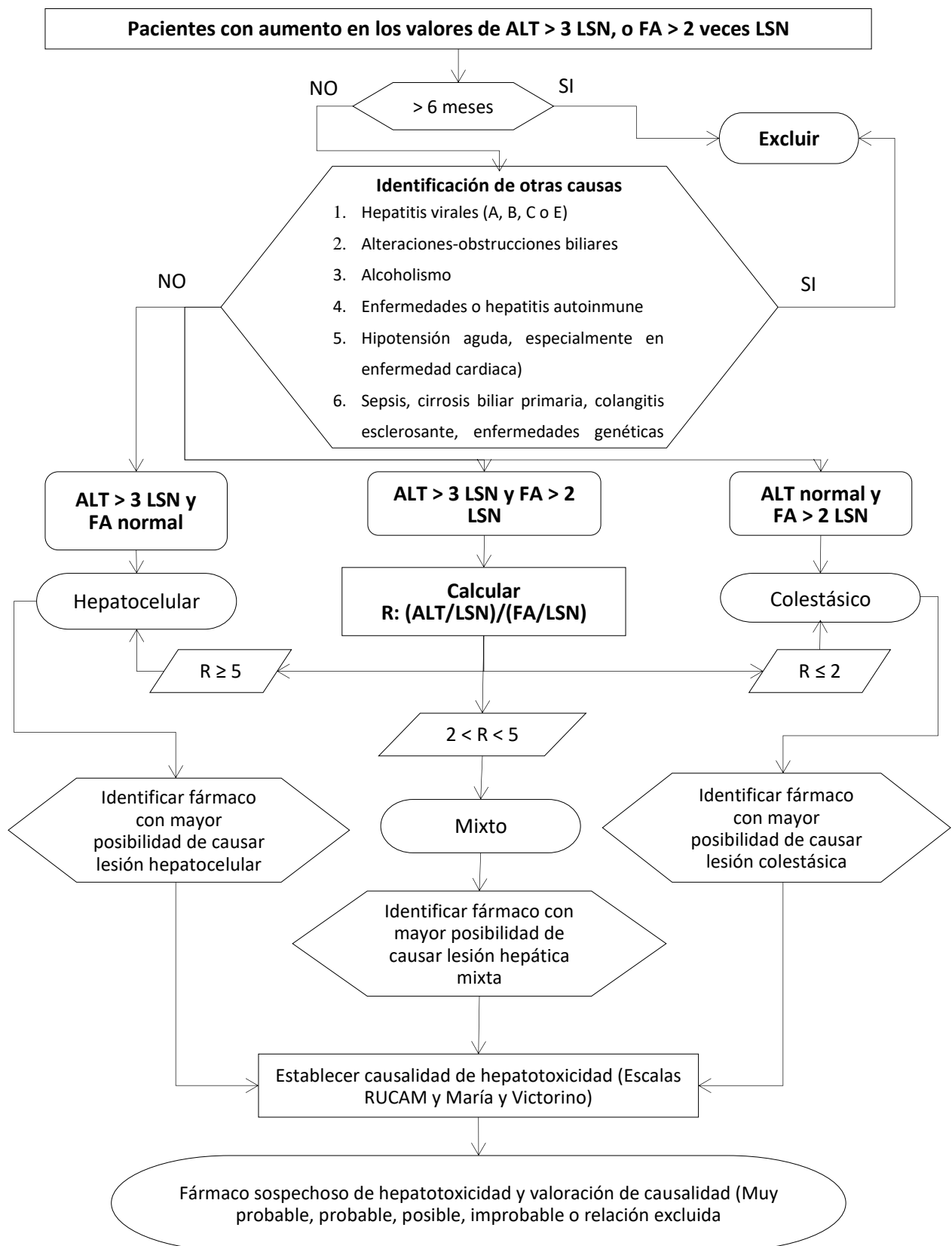
atienden pacientes de todas las edades, de diversos lugares y aseguradoras; además, cuenta con aproximadamente 650 camas con una ocupación cercana al 88% durante todo el año.

También en la capital antioqueña se encuentra la Sede Prado, antiguamente conocida como Sede Ambulatoria. Es una moderna instalación de dos bloques (A y B) adaptados completamente para las necesidades de los usuarios y la prestación de los diferentes servicios.

La Sede Universitaria se encuentra dentro de las instalaciones de la Universidad de Antioquia, allí se prestan todos los servicios médicos profesionales a la comunidad estudiantil y administrativa. Y la Sede SIU, ubicada en la Sede de Investigación Universitaria de la Alma Máter, es el espacio propicio para el aporte científico de la IPS UNIVERSITARIA a las áreas de la salud.

Las sedes Barranquilla y San Andrés, desde el año 2012, cuentan con una red hospitalaria administrada por esta Institución. Ambas ofrecen servicios con calidad, oportunidad y eficiencia a los habitantes de la capital del Atlántico y en la isla caribeña. Y la Sede Apartadó, en el Urabá Antioqueño, implementa las mejores prácticas en beneficio de la calidad de vida gracias a su equipo de trabajo integral que busca siempre la mejor atención en términos de oportunidad, continuidad y seguridad.

ESQUEMA 1. Identificación del medicamento sospechoso y valoración de la causalidad.



ALT: Alanino-aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; LSN: Límite superior normal

## JUSTIFICACIÓN

La farmacoterapia es un proceso clave para la prevención, tratamiento o curación de un número importante de enfermedades y, por tanto, para mejorar la salud y calidad de vida de las personas. Sin embargo, asociada a la farmacoterapia pueden aparecer reacciones adversas o problemas de toxicidad, los cuales pueden afectar órganos específicos, entre ellos el hígado (hepatotoxicidad) y generar fallo hepático agudo e incluso la muerte del paciente. En este sentido, la hepatotoxicidad por medicamentos es una complicación asociada a la utilización de algunos fármacos, en especial los más lipofílicos, debido al papel central que desempeña el hígado en el metabolismo de los mismos (27).

La información epidemiológica sobre la hepatotoxicidad por fármacos es fragmentada y limitada. En general, la prevalencia e incidencia de este problema ha sido pobremente documentada, básicamente por escasos estudios, la mayoría de ellos retrospectivos. Por ello, se reconoce la necesidad de realizar estudios prospectivos que establezcan la incidencia de este tipo de reacción adversa por medicamentos (19). Aunque los datos epidemiológicos son limitados, se tiene establecido que la incidencia y prevalencia de la toxicidad hepática por medicamentos es un problema creciente, lo que se debe, entre otros factores, a la disponibilidad y exposición a un número mayor de medicamentos (lo que podría conllevar a conductas de automedicación). Por ello, es necesario identificar e implementar estrategias de prevención y promoción de la salud, tendientes a prevenir o disminuir los efectos, los desenlaces fatales (trasplantes, muerte) y gastos en salud de la hepatotoxicidad causada por fármacos.

La hepatotoxicidad por medicamentos, por su efecto sobre el estado de salud de los pacientes y por ser una de las causas principales del retiro de medicamentos del mercado farmacéutico, puede ser considerado como un problema de salud pública, a lo que se suma que, en Colombia, la información epidemiológica sobre este problema es limitada. Por ello, es necesario generar datos epidemiológicos y caracterizar las reacciones de hepatotoxicidad asociadas a la utilización de los medicamentos. Este tipo de estudio posibilita el sondeo de otros xenobióticos que pueden afectar el hígado y dando lugar a futuros estudios relacionados con hepatotoxicidad

causada por productos naturales, suplementos dietarios, sustancias de abuso y/o sustancias de uso industrial.

En este contexto, se busca determinar la frecuencia de casos, los medicamentos causantes y factores de riesgo en pacientes de los servicios de urgencias y hospitalización de la IPS Universitaria Clínica León XIII. Además, la información obtenida permitirá establecer medidas preventivas para disminuir el efecto de la hepatotoxicidad sobre la salud de los pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Establecer datos epidemiológicos de la hepatotoxicidad por medicamentos y factores asociados en pacientes ingresados al servicio de urgencias y de hospitalización en la IPS Universitaria Clínica León XIII.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los medicamentos y las manifestaciones clínicas asociadas a casos de toxicidad hepática, a través de una revisión estructurada de la literatura.
- Establecer la incidencia de la hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de los servicios de urgencias y hospitalización de la IPS Universitaria Clínica León XIII durante un año.
- Determinar los medicamentos y grupos farmacológicos más asociados a casos de hepatotoxicidad en el contexto colombiano.
- Describir los factores de riesgo asociados a la presentación de hepatotoxicidad por medicamentos en Colombia.
- Identificar medidas preventivas y protectoras llevadas a cabo en el tratamiento de la toxicidad hepática para disminuir o mejorar los efectos deletéreos en la salud de los pacientes en el contexto colombiano.

## MÉTODOS

### **Búsqueda bibliográfica**

Se realizó una revisión estructurada para definir un listado actualizado de medicamentos asociados a hepatotoxicidad (clave en el proceso para establecer la causalidad de los medicamentos sospechosos). En este sentido, se hizo una búsqueda en PubMed/Medline utilizando términos Mesh: *Liver disease (drug effects, injuries, pathology)* y *Drug-induced Liver Injury*. Los límites en la búsqueda fueron: reportes de casos, revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y cartas. Se incluyeron artículos hasta diciembre de 2015, en inglés, español y francés, con acceso a texto completo y artículos con las palabras clave en el título o el resumen, algunos que mostraron evidencia de hepatotoxicidad causada sólo por medicamentos y las referencias consideradas relevantes para el tema. Por su parte, se excluyeron los artículos sin relación con los objetivos de la búsqueda, los asociados a hepatotoxicidad por agentes diferentes a medicamentos, concernientes a otras causas de enfermedad hepática y/o relacionados con ensayos predictivos de hepatotoxicidad o células madre. Por último, se identificaron los siguientes aspectos concernientes a los medicamentos hepatotóxicos identificados: clasificación farmacológica, fármaco, código ATC, evidencia de hepatotoxicidad, tipo de lesión, evidencia del tipo de lesión, mecanismos de hepatotoxicidad, factores de riesgo y manifestaciones clínicas. Para valorar la evidencia de aparición de hepatotoxicidad y del tipo de lesión se establecieron 3 categorías: definida, probable y posible.

### **Estudio prospectivo de hepatotoxicidad en una institución de salud de alta complejidad**

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo durante un año para establecer datos epidemiológicos (incidencia) de toxicidad hepática por medicamentos en pacientes ingresados a los servicios de urgencias y hospitalización de la IPS Universitaria Clínica León XIII en Medellín, Colombia.

### **Población de estudio**

Pacientes que ingresaron a los servicios de urgencias y hospitalización de la IPS Universitaria Clínica León XIII.

### **Unidad de análisis**

Pacientes que ingresaron a los servicios de urgencias y hospitalización la IPS Universitaria Clínica León XIII, con alteraciones en los valores de ALT mayor de 3 veces el límite superior normal y/o FA mayor de 2 veces el límite superior normal.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Identificación presuntiva de hepatotoxicidad: pacientes en los que, al momento de ingreso al servicio de urgencias o durante la hospitalización, se les identificó un aumento en los valores de ALT superior a 3 veces el LSN, o en la FA superior de 2 veces el LSN. En general, un aumento en las transaminasas superior a 3 veces el LSN se monitorizó entre las 48-72 horas, de las 4 valoraciones comunes (ALT, AST, FA y BT) para confirmar la alteración y valorar si la cifra aumentó o se redujo (22,23,48).
- Pacientes o cuidadores que autorizaron su participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con aumento en los valores de ALT superior a 3 veces el LSN y/o FA superior de 2 veces el LSN por más de 6 meses.
- Pacientes con síndrome coronario agudo.
- Pacientes con enfermedad terminal.
- Pacientes con algún tipo de neoplasia en tratamiento.
- Pacientes con intoxicaciones
- Pacientes con consumo de alcohol mayor de 20 g/día en mujeres y mayor de 40 g/día en hombres.



## **Fuentes para la obtención de la información**

Historia clínica, entrevista con el paciente o cuidador, profesionales de la salud y revisión bibliográfica en bases de datos.

La tabulación de la información se realizó por medio de hojas de cálculo en Microsoft Excel®.

## **Información a recolectar**

Para el registro de la información se utilizó el “Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos” (Ver ANEXO 1).

## **Variables sociodemográficas y clínicas**

- Edad
- Género
- Peso y talla
- Ubicación: urgencias u hospitalización
- Antecedentes de enfermedad hepática
- Comorbilidades
- Consumo concomitante de medicamentos
- Consumo de alcohol
- Consumo de tóxicos
- Tabaquismo
- Signos y síntomas extra-hepáticos
- Alergias
- Alteración de pruebas hepáticas: AST, ALT, FA, BT, BD, BI.
- Medicamentos asociados: Principio activo, concentración, nombre comercial, dosis intervalo, vía de administración.
- Productos naturales y suplementos dietarios

## **Análisis estadístico**

El tratamiento de los datos se realizó con el programa estadístico para ciencias sociales IBM SPSS Statistics versión 23. De las variables cuantitativas se presentaron las respectivas medidas de tendencia central, como la moda, mediana media, acompañadas de sus respectivas

desviaciones estándar. Para las variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia con las cuales se calcularon medidas de frecuencia, Chi cuadrado y el test exacto de Fischer. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Se utilizó como variable independiente el medicamento sospechoso y como variable dependiente la valoración de la hipótesis de causalidad de la toxicidad hepática. Para establecer la causalidad del fármaco en la toxicidad hepática se utilizaron las escalas Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (48), la Clinical Diagnostic Scale o María-Victorino Scale (M&V CDS) (49) y la RUCAM simplificada (21) (ANEXOS 2A, 2B y 3).

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el comité técnico de investigaciones de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias de la Universidad de Antioquia y por el comité de Bioética de la IPS Universitaria Clínica León XIII.

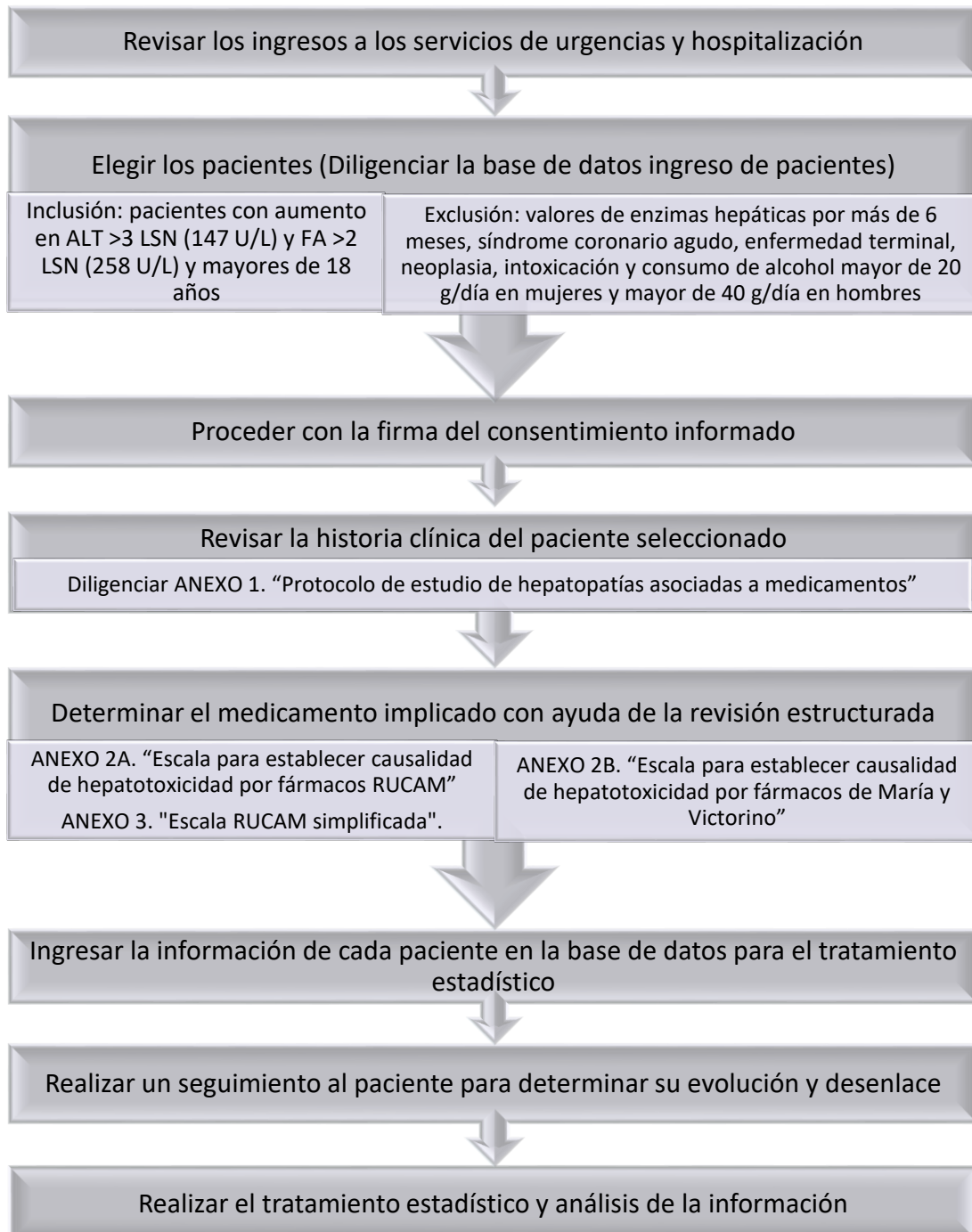
De acuerdo con la normativa vigente en Colombia, Resolución 008430 de 1993 (50), en sus títulos I y II, este proyecto se clasificó como una investigación con riesgo mínimo. Cumpliendo con la presente legislación, este proyecto se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- Ante todo, prevaleció el respeto, el bienestar, la dignidad y la protección de los derechos de los pacientes.
- Las técnicas y métodos utilizados se fundamentaron en la investigación documental, en especial la revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y/o otros medios; por tanto, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes que participaron en el proyecto.
- El estudio contó con un consentimiento informado que fue firmado de manera voluntaria por el paciente o su acompañante, después de explicarle el estudio de forma personalizada.

## Procedimiento general del estudio

En el siguiente esquema se presenta el protocolo de trabajo que se llevó a cabo para el estudio:

### ESQUEMA 2. Protocolo de trabajo para el estudio



## RESULTADOS

### Revisión estructurada

Se identificaron 610 artículos en la búsqueda realizada, se eligieron 402 porque cumplían con los criterios de inclusión, se excluyeron 208 artículos y se incluyeron 46 artículos considerados relevantes para la revisión (Ver ESQUEMA 3).

Se elaboró un listado con 181 medicamentos y 17 combinaciones de los mismos con probabilidad de causar hepatotoxicidad, de estos, 6 medicamentos tuvieron probabilidad “definida” (metotrexato, minociclina, vancomicina, everolimus, isoniazida y tamoxifeno), 119 medicamentos y 11 combinaciones “posible”, 56 medicamentos y 5 combinaciones “probable”.

Se identificó el tipo de lesión (hepatocelular, colestásica y mixta) que causaba cada medicamento o combinación, siendo la hepatocelular la más común. Los aspectos encontrados para cada medicamento (tipo de lesión y su aparición, mecanismo de hepatotoxicidad, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, desenlaces, cifras de enzimas hepáticas y dosis) se tabularon. Cada tipo de lesión se catalogó definida, probable y posible. Los medicamentos encontrados fueron clasificados según su categoría farmacológica y su código ATC. Los medicamentos identificados se pueden ver en las tablas 1, 2 y 3.

ESQUEMA 3. Resultados generales de la revisión estructurada:  
medicamentos causantes de toxicidad hepática

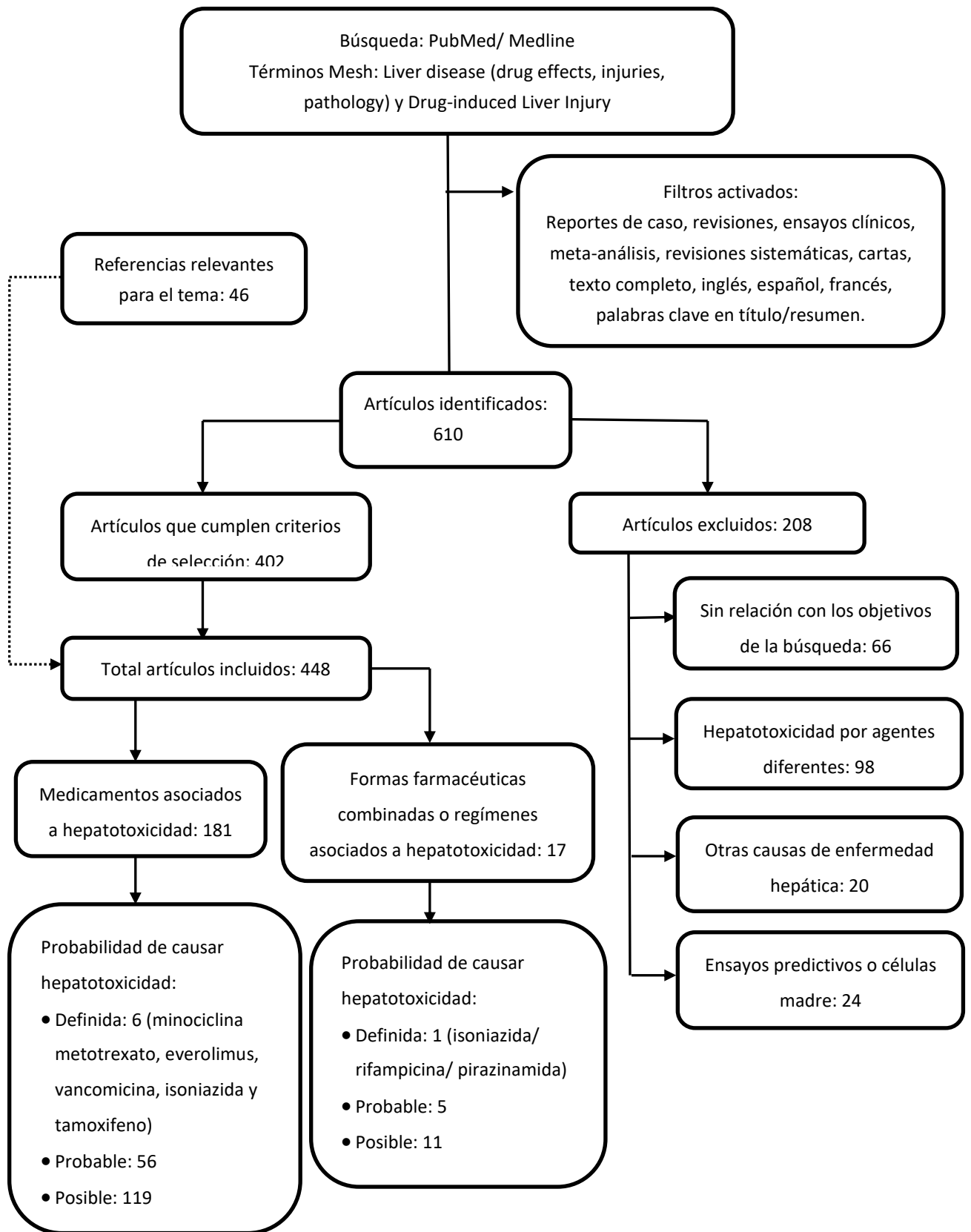


TABLA 1. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad definida.

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO (# de artículos) [Código ATC]	TIPO DE HEPATOTOXICIDAD	TIPO DE LESIÓN (Probabilidad de aparición)	MECANISMO DE HEPATOTOXICIDAD	FACTORES DE RIESGO	MANIFESTACIONES CLINICAS	MANEJO Y DESENLACE
ANTIBIÓTICOS	Vancomicina (1) [J01XA01]	Idiosincrásica (Inmunoalérgica) <sup>33</sup>	Hepatocelular <sup>92</sup> (Definida)	Toxicidad directa o reacciones adversas inmunes <sup>92</sup>	Sin información	Elevación de aminotransferasas <sup>92</sup>	Sin información
ANTIBIÓTICOS	Minociclina (5) [J01AA08]	Idiosincrásica <sup>21</sup>	Hepatocelular <sup>33,51,93</sup> (Definida)	Peroxidación lipídica <sup>1</sup> - Necrosis por partes <sup>93,95</sup>	Mujeres menores de 40 años con acné <sup>93</sup> . Mujer de 25 años con acné vulgaris <sup>94</sup> . Mujeres de 16, 18, 22 y 52 años <sup>95</sup> . Mujer de 17 años con acné <sup>96</sup> . Mujer de 57 años <sup>97</sup>	Hepatitis autoinmune <sup>16,93,95-96</sup> . Elevación de aminotransferasas <sup>93,94</sup> , anticuerpos anitnucleares <sup>93,95</sup> , ictericia <sup>93-94,96-97</sup> , anorexia <sup>93,95,97</sup> , fiebre, artralgia <sup>93</sup> , fatiga <sup>93,95</sup> , dolor abdominal <sup>93,97</sup> , náuseas <sup>96-97</sup> , rash, eosinofilia, inflamación periportal, prurito <sup>93</sup> . Hepatocitos hinchados y colapsados <sup>94</sup> . Esteatosis <sup>97</sup> .	Trasplante de hígado, muerte <sup>93</sup> . Suspensión del medicamento y evolución favorable <sup>16,93-96</sup>

<b>ANTITUBERCULOSOS</b>	Isoniazida (3) [J04AC01]	Idiosincrásica 17,21,32,98	Hepatocelular 8,24,33,99 (Probable)	Peroxidación lipídica <sup>1</sup> - Necrosis 3,256	Mujeres con edad promedio de 60 años y hombres con edad promedio de 54 <sup>256</sup> . Pacientes con edad promedio de 49 años y 70% de ellos mujeres <sup>33</sup> .	Hepatitis aguda <sup>3,32</sup> . Elevación aminotransferasas <sup>3,33,256,257</sup> , náuseas <sup>3,33,257</sup> , ictericia <sup>3,33</sup> , dolor abdominal <sup>33,257</sup> , fatiga <sup>3,257</sup> , anorexia, vómito, orina oscura <sup>3</sup> . Necrosis hepatocelular <sup>256</sup> .	Suspensión del medicamento <sup>257</sup> . Muerte, trasplante hepático <sup>33,98</sup>
<b>ANTITUBERCULOSOS</b>	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida (4) [J04AM05]	Idiosincrásica <sup>231,232</sup>	Hepatocelular <sup>231</sup> (Posible)	Peroxidación lipídica <sup>1</sup> - Necrosis <sup>231,232</sup> . Polimorfismo genético, formación de metabolitos hepatotóxicos <sup>231,233</sup> .	Edad avanzada y sexo femenino, co infección con VIH <sup>231</sup> . Mujer de 48 años <sup>232</sup> . Polimorfismo genético <sup>258</sup> .	Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómito, astenia, esteatosis y necrosis <sup>231</sup> . Encefalopatía hepática, inflamación granulomatosa, necrosis central <sup>232</sup> .	Cambio o suspensión de medicamento y evolución favorable <sup>231</sup> .Trasplante de hígado <sup>232</sup> .
<b>ANTIESTRÓGENO</b>	Tamoxifeno (5) [L02BA01]	Sin información	Hepatocelular 126,127,128,129 (Definida)	Disminución de la beta-oxidación de ácidos grasos- Esteatohepatitis no alcohólica 31,67,126-129.	Mujeres con edad entre de 50-70 años con histerectomía, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, osteoporosis, hiperlipidemia, consumo alcohol <20g/día <sup>126,127,128,129,130</sup> .	Esteatohepatitis <sup>67,126-129</sup> , fibrosis <sup>126,128,129</sup> , necrosis hepatocelular <sup>127,129</sup> , cirrosis micronodular <sup>127</sup> , hepatomegalia <sup>127,129</sup> . Elevación de ALT <sup>126</sup> . Náuseas, vómito, malestar, infiltrado inflamatorio <sup>129</sup> . Dolor en cuadrante superior derecho y peliosis hepática <sup>130</sup> .	Evolución favorable <sup>127-129</sup> . Muerte <sup>130</sup> .

<b>ANTINEOPLÁSICO</b>	Everolimus (1) [L01XE10]	Sin información	Sin información	Sin información	Pacientes con neoplasias y trasplantes de órganos <sup>131</sup> .	Elevación de ALT, fatiga <sup>131</sup>	Ajuste del tratamiento o suspensión del medicamento <sup>131</sup>
<b>ANTINEOPLÁSICO/ INMUNOMODULADOR</b>	Metotrexato (7) [L04AX03]	Sin información	Hepatocelular <sup>99</sup> (Posible)	Peroxidación lipica <sup>1</sup> (Tejada)- Necrosis <sup>16,134</sup> . Depleción mitocondrial <sup>67</sup>	Niños con enfermedad hepática previa <sup>16,132</sup> . Alcoholismo <sup>16,31,135,259</sup> . Edad adulta o avanzada <sup>134-136</sup> . Dosis acumuladas <sup>135-136</sup> . Obesidad y diabetes mellitus <sup>136,259</sup> . Esteroides <sup>132</sup> . Exposición previa a hepatotoxinas <sup>259</sup>	Elevación de enzimas hepáticas <sup>132,134,135</sup> . Fibrosis <sup>24,32,133-135</sup> . Infiltrado inflamatorio <sup>133-134</sup> . Esteatohepatitis <sup>31,67</sup> . Necrosis <sup>134</sup> . Cirrosis <sup>135</sup>	Cambio de farmacoterapia <sup>135</sup> . Suspensión del medicamento y evolución favorable <sup>132-133</sup> . Muerte <sup>133</sup> .



TABLA 2. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad probable

<b>MEDICAMENTOS</b>				
Acarbosa	Propiltiouracilo	Diclofenaco	Flutamide	Nitrofurantoína
Troglitazona	Metilprednisolona	Lumiracoxib	Etopósido	Ornidazol
Papaverina	Clorhidrato de	Nimesulida	Imatinib	Flucloxacilina
Vitamina A (Retinol)	Doxapram	Aurotiomalato de	Ipilimumab	Telitromicina
Amiodarona	Benzarona	sodio	Oxaliplatino	Ciprofloxacina
Propafenona	Fluconazol	Alopurinol	Temozolomida	Trovafloxacina
Metildopa	Itraconazol	Dantroleno	Tioguanina	Lamotrigina
Perhexilina	Ketoconazol	Ciproterona acetato	Glatiramer	Ácido valproico
Enalapril	Rifampicina	Halotano	Azatioprina	Tolcapone
Atorvastatina	Efavirenz	Isoflurano	Infliximab	Clometiazol
Ezetimiba	Nevirapina	Bentazepam	Buprenorfina	
Flupirtina	Acetaminofén	Carbamazepina	Dextropropoxifeno	

TABLA 3. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad posible.

MEDICAMENTOS					
Ranitidina	Carmustina	Zolmitriptán	Anfotericina B	Ajmaline	Metimazol
Glibenclamida	Ciclofosfamida	Enflurano	Clindamicina	Quinidina	Octreótido
Gliclazida	Citarabina	Metoxiflurano	Dapsona	Hidralazina	Ibuprofeno
Glimepirida	Dacarbazina	Propofol	Fosfomicina	Candesartan	Oxaprozina
Metformina	Mitoxantrona	Sevoflurano	Sulfadimetoxina	Irbesartán	Indometacina
Pioglitazona	Trabectedina	Tiopental	Amoxicilina	Labetalol	Piroxicam
Rosiglitazona	Leflunomida	Imipramina	Nafcilina	Nicardipino	Rofecoxib
Mesalamina	Sirolimus	Mirtazapina	Oxacilina	Diltiazem	Aurotioglucosa
Mesalazina	Talidomida	Nefazodona	Cefdinir	Ácido tienílico	Glucosamina
Sulfasalazina	Tocilizumab	Nomifensina	Eritromicina	Fumarato	Alendronato
Oximetolona	Alfuzosina	Sertralina	Espiramicina	ferroso	sódico
Esomeprazol	Tamsulosina	Felbamato	Doxiciclina	Ticlopidina	Etretinato
Orlistat	Ciclofenil	Fenitoína	Levofloxacina	Dabigatran	Ácido
Ácido tióctico	Raloxifeno	Fenobarbital	Daptomicina	Clopidogrel	acetilsalicílico
Nilutamida	Undecanoato de	Clozapina	Brivudina	Dalteparina	Bromfenaco
Actinomicina D	testosterona	Quetiapina	Didanosina	Fenprocumón	sódico
Busulfan	Disulfiram	Risperidona	Zidovudina	Ácido nicotínico	Mebendazol
Donepezilo	Pazopanib	Metilfenidato	Atomoxetina	Dipirona	Metronidazol
N-óxido de	Simvastatina	Amodiaquina	Espironolactona	Bosentan	Terbinafina
indicina	Pravastatina	Mefloquina	Fosinopril	Sitaxentan	
Loratadina	Naftidrofuril	Quinina	Lisinopril	Nafamostat	

## **Estudio prospectivo de hepatotoxicidad**

### **1. Características de los pacientes**

El esquema 4, refleja los resultados generales obtenidos durante el proceso de selección de los pacientes en los servicios de urgencias y hospitalización de un hospital de alta complejidad en la ciudad de Medellín (Colombia), la IPS Universitaria clínica León XIII. Se presentó alteración de ALT y/o FA para 802 pacientes ingresados a los servicios de hospitalización y urgencias de la IPSU durante el periodo comprendido entre 03/11/2015 y 03/11/2016. Posterior a la aplicación de los criterios de selección: se excluyeron 516 pacientes con alteraciones en ALT y/o FA por más de 6 meses, con síndrome coronario agudo, enfermedades terminales, neoplasias, intoxicaciones, alcoholismo, aquellos que se encontraban en aislamiento, que presentaron muerte antes de realizar la firma del consentimiento informado o aquellos que no aceptaron hacer parte del estudio. Se incluyeron 286 que cumplieron los criterios de selección, los cuales firmaron el consentimiento informado, se diligenció para cada paciente el anexo 1, se determinaron las características de cada uno y se procedió a identificar la causa de la alteración en las enzimas hepáticas. En la tabla 4 se pueden observar las características sociodemográficas de la población objeto de estudio.

De los pacientes incluidos en el estudio, 268 presentaron elevación de ALT y/o FA por otras causas ajenas a los medicamentos tales como: litiasis, colangitis, colestasis, colecistitis, cirrosis hepática, abscesos hepáticos, esteatohepatitis, esteatosis, hepatitis autoinmune, hepatitis isquémica, pancreatitis aguda o crónica, masas o quistes hepáticos, sepsis, neoplasias, enfermedades autoinmunes, traumatismos abdominales, infección por microorganismos (dengue, histoplasmosis, paludismo, virus de la hepatitis A y B) y consumo de sustancias psicoactivas; para un paciente no fue posible identificar la causa del aumento en las enzimas pero se descartó que fuera por agentes farmacológicos. Finalmente, se identificaron 17 casos de hepatotoxicidad por medicamentos y un caso de hepatotoxicidad por productos naturales. Se identificaron 15 medicamentos (17 principios activos) asociados a toxicidad hepática y una combinación de productos naturales.

El género de los pacientes no estuvo asociado con la probabilidad de presentar toxicidad hepática por medicamentos (Chi cuadrado,  $p=0.738$ ) (Ver TABLA 5).

ESQUEMA 4. Resultados generales del estudio toxicidad hepática por medicamentos.

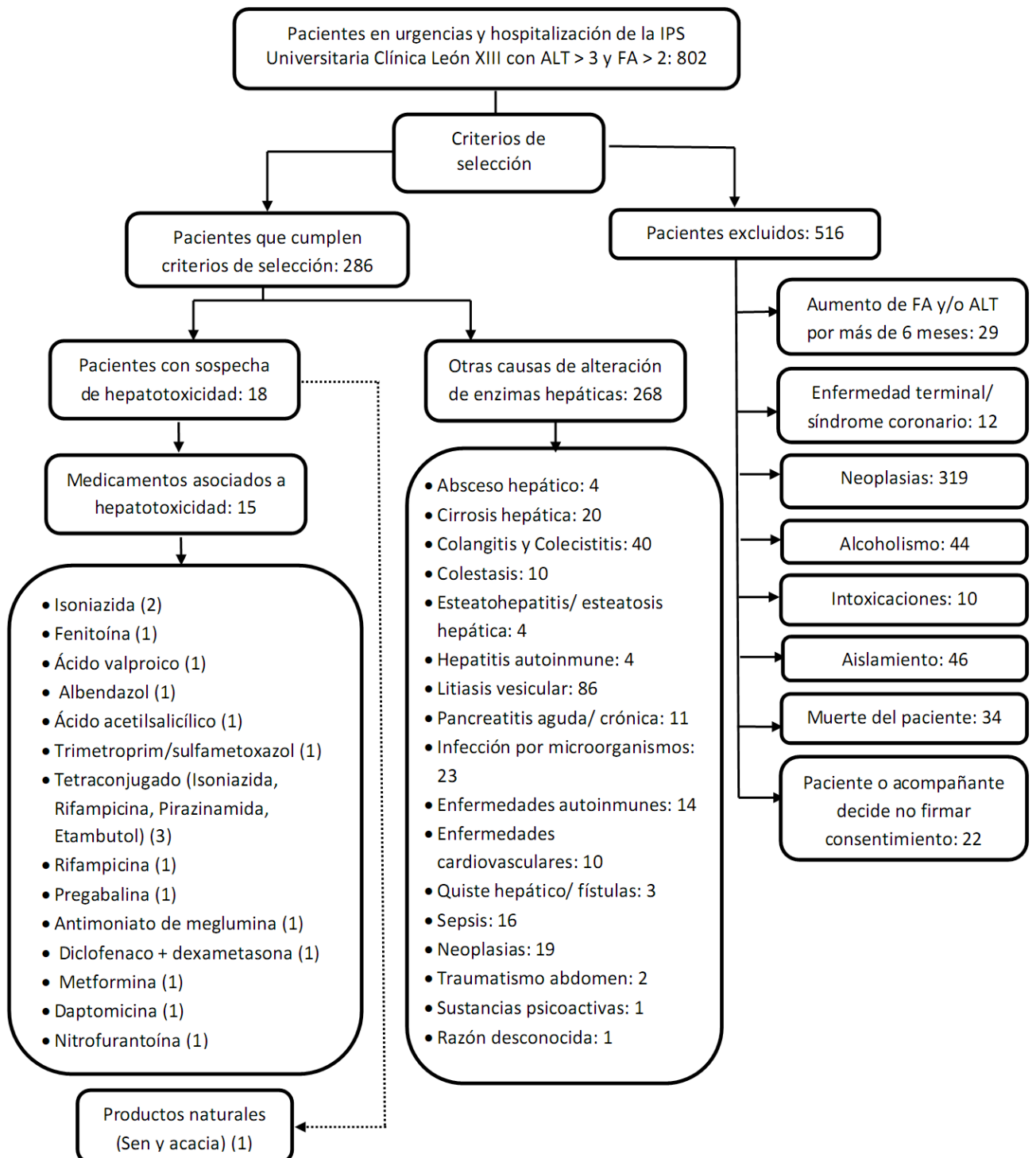


TABLA 4. Características de los pacientes.

<b>EDAD DE LOS PACIENTES (n=286)</b>	
Edad, media (desviación estándar), años	58.0 (19.4)
Error estándar de la media	1.1
Edad mínima, años	18
Edad máxima, años	96
Mediana, años	59.5
Moda, años	60
<b>GÉNERO DE LOS PACIENTES (N=286)</b>	
Femenino, n (%)	164 (57.3)
Masculino, n (%)	122 (42.7)
<b>SERVICIO MÉDICO (N=286)</b>	
Hospitalización, n (%)	142 (49.7)
Urgencias, n (%)	144 (50.3)

TABLA 5. Hepatotoxicidad vs género de los pacientes

<b>Tabla cruzada: Género del paciente vs presencia de hepatotoxicidad por medicamentos</b>			Presencia de hepatotoxicidad por medicamentos		Total	Chi-cuadrado de Pearson
			SI	NO		
Género del paciente	Hombre	Recuento	7	115	122	0.738*
		Recuento esperado	7.7	114.3	122.0	
	Mujer	Recuento	11	153	164	
		Recuento esperado	10.3	153.7	164.0	
Total		Recuento	18	268	286	
		Recuento esperado	18.0	268.0	286.0	

\* No es estadísticamente significativo

## 2. Casos de hepatotoxicidad

Las siguientes tablas muestran 17 casos encontrados de hepatotoxicidad por medicamentos y un caso por productos naturales. La edad promedio de los pacientes afectados fue de 54.7 (19.1) años; la mayoría de ellos de género femenino y su estancia se dio principalmente en el servicio de hospitalización de la IPSU. Se encontraron los fármacos isoniazida y rifampicina como los

principales causantes de toxicidad hepática en los pacientes hospitalizados de la IPSU, en algunos casos siendo parte del tetraconjugado, utilizado en la primera fase del tratamiento de la tuberculosis, en 6 casos fue esta la indicación para el uso de estos agentes farmacológicos. Se encontró algunos antibacterianos como trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína, daptomicina y anticonvulsivantes como ácido valproico, fenitoína y pregabalina como agentes con probabilidad de causar hepatotoxicidad.

Para establecer la causalidad del fármaco sospechoso, se usaron tres escalas: RUCAM, RUCAM simplificada y María & Victorino, los resultados obtenidos en ellas para cada paciente difieren entre sí para la mayoría de los casos; se tomó la escala RUCAM (ANEXO 2A) como la herramienta para establecer la causalidad. Los medicamentos (incluidos los que tienen potencial hepatotóxico) y productos naturales concomitantes, las comorbilidades como absceso hepático, insuficiencia cardiaca, VIH e histoplasmosis y el uso crónico de los agentes dificultaron la exclusión de causas externas de manera completa, esto hizo que la valoración numérica y conceptual de las escalas fuese baja en algunos casos.

La confirmación de hepatotoxicidad por biopsia hepática se realizó en pocos casos, en otros pacientes se realizó biopsia de piel o estuvo ausente esta prueba diagnóstica.

TABLA 6. Características de los pacientes con hepatotoxicidad.

<b>EDAD DE LOS PACIENTES (N=18)</b>	
Edad, media (desviación estándar), años	54.7 (19.1)
Error estándar de la media	4.5
Edad mínima, años	19
Edad máxima, años	88
Mediana, años	53.5
Moda, años	46
<b>GÉNERO DE LOS PACIENTES (N=18)</b>	
Femenino, n (%)	11 (61.1)
Masculino, n (%)	7 (38.9)
<b>SERVICIO MÉDICO (N=18)</b>	
Hospitalización, n (%)	14 (77.8)
Urgencias, n (%)	4 (22.2)

TABLA 7. Casos de hepatotoxicidad en la IPS Universitaria Clínica León XIII

# PACIENTE	EDAD	GÉNERO	FÁRMACO SOSPECHOSO	ESCALA RUCAM	ESCALA RUCAM SIMPLIFICADA	ESCALA M&V	OBSERVACIONES			
1	53	Femenino	Isoniazida	7	Probable	10	Muy probable	13	Posible	Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos
9	52	Femenino	Fenitoína	6	Probable	11	Muy probable	14	Probable	Aumento aislado de fosfatasa alcalina y aumento gamma glutamil transpeptidasa
12	80	Femenino	Ácido valproico	7	Probable	8	Probable	11	Posible	Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos
16	36	Femenino	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	7	Probable	10	Muy probable	13	Posible	Comorbilidades: Virus de la inmunodeficiencia humana e histoplasmosis
41	60	Masculino	Albendazol	4	Posible	5	Posible	6	Improbable	Comorbilidad: absceso hepático
45	66	Femenino	Ácido acetilsalicílico	5	Posible	6	Probable	9	Improbable	Uso crónico de aspirina (historia clínica: 8 meses, entrevista: 3 años)
49	81	Femenino	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	6	Probable	10	Muy probable	13	Posible	Comorbilidades. Muerte de la paciente
79	26	Femenino	Trimetoprim-sulfametoxazol	8	Probable	11	Muy probable	14	Probable	Confirmación de hepatotoxicidad por biopsia

121	46	Femenino	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	5	Posible	7	Probable	10	Posible	Administración previa del medicamento de 2 meses
126	31	Masculino	Rifampicina	4	Posible	8	Probable	8	Improbable	Previa hepatotoxicidad por antituberculosos
131	71	Masculino	Pregabalina	5	Posible	7	Probable	10	Posible	Consumo crónico (años)
157	58	Masculino	Diclofenaco Dexametasona	7 5	Probable Posible	6	Probable	9	Improbable	Medicamentos usados de manera concomitante
161	19	Masculino	Antimoniato de meglumina	9	Muy probable	10	Muy probable	13	Posible	Es el paciente más joven con hepatotoxicidad
243	52	Femenino	Metformina	6	Probable	11	Muy probable	11	Posible	Se define hepatotoxicidad en el reingreso (biopsia hepática)
276	46	Masculino	Isoniazida	4	Posible	8	Probable	8	Improbable	Uso concomitante de productos naturales, no declarados en entrevista
277	54	Masculino	Daptomicina	4	Posible	6	Probable	9	Improbable	Reinicia Daptomicina (asintomático)
286	66	Femenino	Nitrofurantoína	7	Probable	9	Muy probable	12	Posible	Reacciones comenzaron a los 3 días
35	88	Femenino	Sen Acacia	5 4	Posible	5	Posible	8	Improbable	Exclusión parcial: nimesulida concomitante y hepatitis autoinmune



### 3. Incidencia de hepatotoxicidad en pacientes de urgencias y hospitalización de la institución de salud

Se identificaron 802 pacientes con alteración de las enzimas hepáticas, de ellos 286 firmaron el consentimiento informado para hacer parte del estudio y se presentaron 17 casos de hepatotoxicidad por medicamentos y uno por productos naturales. La incidencia de casos de hepatotoxicidad se estableció durante un año, primero sobre los pacientes ingresados a los servicios de hospitalización y urgencias que presentaron alteración de ALT y/o FA obteniéndose una cifra de 2.24% (ver GRÁFICO 1) la cual corresponde a 2.12% para medicamentos y 0.12% para fitoterapéuticos. En cuanto a la incidencia de los pacientes que firmaron el consentimiento informado se obtuvo una incidencia de 6.29% (ver GRÁFICO 2) correspondiente a 5.94% para medicamentos y 0.35% para fitoterapéuticos durante un año.

GRÁFICO 1. Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes con alteración de enzimas hepáticas.

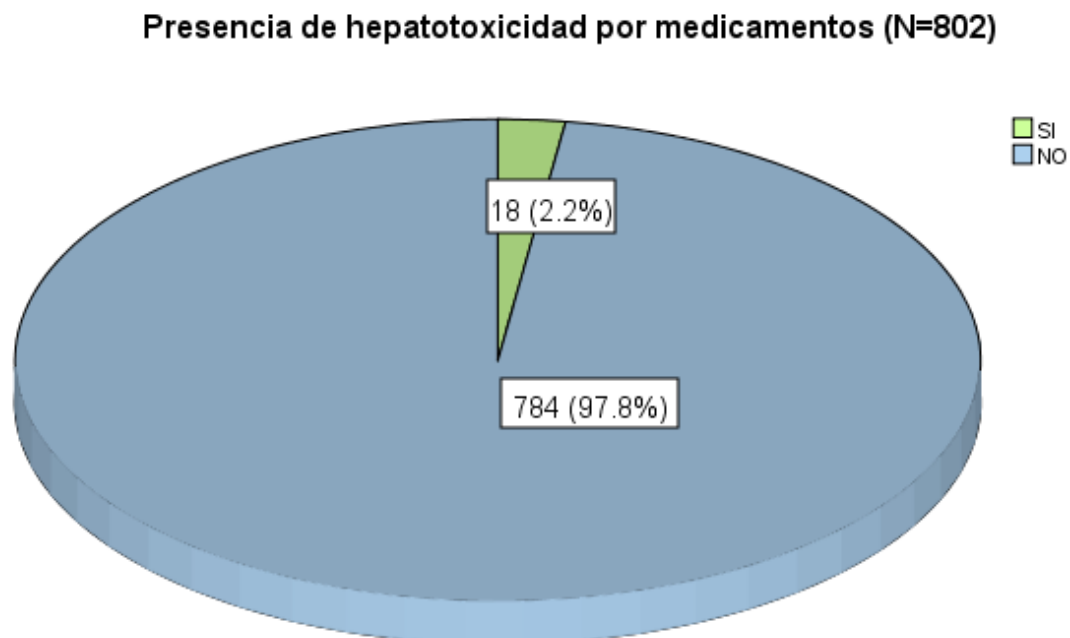
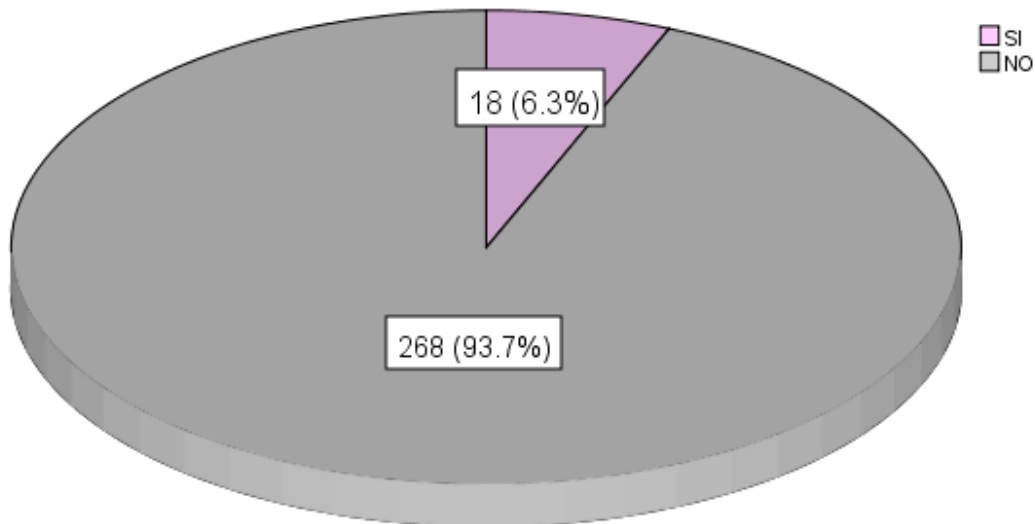


GRÁFICO 2. Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes incluidos en el estudio.

**Presencia de hepatotoxicidad por medicamentos (N=286)**



**4. Grupos farmacológicos y medicamentos asociados a hepatotoxicidad en pacientes de la institución de salud**

La siguiente tabla muestra los grupos farmacológicos asociados a hepatotoxicidad en los pacientes incluidos en el estudio, los grupos se determinaron de acuerdo al código ATC. Aquellos con mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad fueron los antiinfecciosos (como antituberculosos y antibacterianos), anticonvulsivantes y antiparasitarios. Se identificaron otros grupos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antitrombóticos, antidiabéticos y corticosteroides cada uno con un agente causal de toxicidad hepática.

Los siguientes fármacos son los correspondientes a cada categoría: dentro de los antiinfecciosos bacterianos se encontraron isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina y nitrofurantoína; anticonvulsivantes como fenitoína, ácido valproico y pregabalina; antiparasitarios como albendazol y antimonio de meglumina; AINES como diclofenaco; antitrombóticos como ácido acetilsalicílico; antidiabéticos como metformina; y corticosteroides como dexametasona.

TABLA 8. Grupos farmacológicos asociados a hepatotoxicidad.

<b>GRUPO FARMACOLÓGICO*</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Antiinfecciosos bacterianos	9 (50.0)
Anticonvulsivantes	3 (16.7)
Antiparasitarios	2 (11.1)
Antiinflamatorio no esteroideo	1 (5.6)
Antitrombóticos	1 (5.6)
Antidiabéticos	1 (5.6)
Corticosteroides	1 (5.6)
<b>TOTAL</b>	<b>18 (100)</b>

\*Acorde con el código ATC ([https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/))

Las dosis usadas por los pacientes estuvieron dentro de los rangos aceptados para las indicaciones médicas; sin embargo, en el caso de un paciente que utilizaba pregabalina para un dolor crónico no existió certeza, debido a que, en su historia clínica se reportó una dosis de 300mg/ día, pero con la posibilidad de que el paciente, por automedicación aumentara su dosis diaria. Las vías de administración identificadas fueron principalmente oral, intramuscular e intravenosa. Los días de exposición a los medicamentos fueron muy variados, con datos desde 3 días hasta > 8000 días (paciente con pregabalina).

### **5. Factores de riesgo de los pacientes con hepatotoxicidad por agentes farmacológicos**

Dentro de los factores de riesgo asociados a los casos de hepatotoxicidad por agentes farmacológicos se identificaron:

- Uso de medicamentos concomitantes: en 16 pacientes se identificó la utilización de metotrexato, atorvastatina, lovastatina, ácido acetilsalicílico, metformina, leflunomida, anfotericina B, itraconazol, nimesulida, metronidazol, ampicilina/sulbactam, acetaminofén, enalapril, metoprolol, dipirona, ciprofloxacina, ciproterona acetato, efavirenz, omeprazol, losartán, piridoxina, entre otros.
- Comorbilidades: los pacientes presentaron infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca,

histoplasmosis y absceso hepático. No se encontraron pacientes con antecedentes o con infecciones por virus de la hepatitis.

- Consumo de alcohol < 20 g/día en mujeres y 40 g/día en hombres (no considerado como alcoholismo): este factor riesgo se identificó en 3 casos, además 2 pacientes tenían antecedentes de consumo previo de alcohol (ver TABLA 9).
- Antecedentes de hepatitis tóxica por medicamentos: solo un paciente lo presentó, debido al uso de antituberculosos en una institución alterna, por lo cual ingresa a la IPSU con un diagnóstico de hepatotoxicidad por tratamiento antituberculoso.
- Gestación: no se identificaron casos de pacientes en embarazo.

TABLA 9. Factores de riesgo de los pacientes con hepatotoxicidad por agentes farmacológicos.

<b>FACTORES DE RIESGO (N=18)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Medicamentos concomitantes:</b> metotrexato, atorvastatina, leflunomida, itraconazol, metronidazol	16 (88.9%)
<b>Comorbilidades:</b> artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, histoplasmosis y absceso hepático	6 (33.3%)
<b>Consumo de alcohol (&lt; 20-40 g/día)</b>	3 (16.7%)
<b>Consumo previo de alcohol</b>	2 (11.1%)
<b>Infecciones virales: VIH</b>	2 (11.1%)

## 6. Signos y síntomas

Los signos y síntomas que se presentaron en los casos de hepatotoxicidad se dividieron en dos tipos: los que son valorados por las escalas RUCAM simplificada y M&VS y los signos y síntomas de igual manera inespecíficos pero reportados en referencias bibliográficas.

Dentro de los signos y síntomas evaluados por las escalas, las citopenias de alguna de las células sanguíneas se dieron en 11 pacientes, seguido de fiebre, rash y eosinofilia; se encontraron dos casos en los cuales los pacientes fueron asintomáticos (GRÁFICO 3). Se identificaron otros signos y síntomas

presentados por los pacientes con hepatotoxicidad por agentes farmacológicos tales como: ictericia, dolor en epigastrio, vómito, náuseas, coluria y hepatomegalia, estos se presentaron en la mitad de los casos; otros signos y síntomas reportados en algunos casos fueron dolor en cuadrante superior derecho, prurito, astenia, anorexia y heces pálidas (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 3. Signos y síntomas valorados en las escalas de causalidad presentados por los pacientes con hepatotoxicidad.

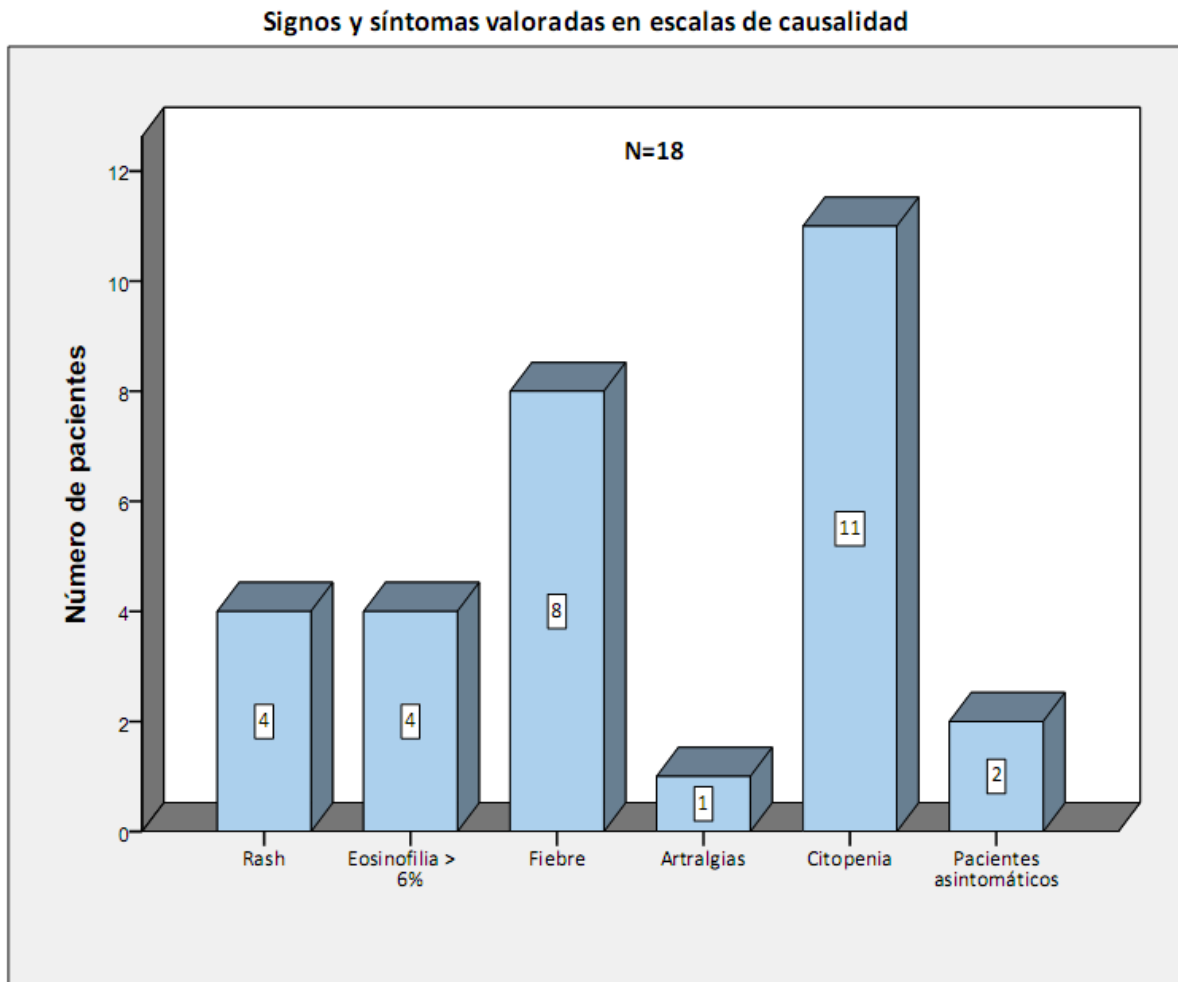
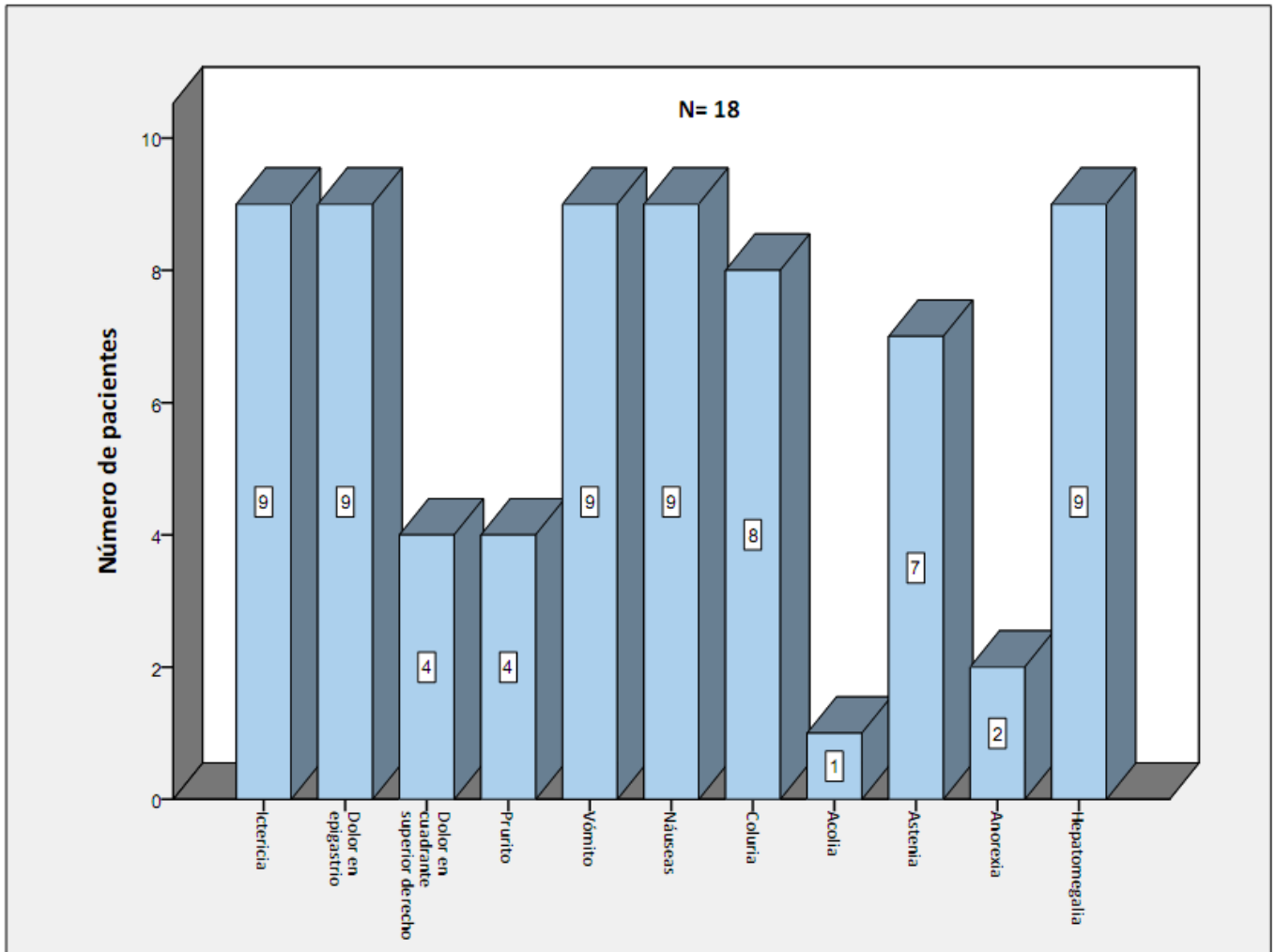


GRÁFICO 4. Otros signos y síntomas presentados por los pacientes con hepatotoxicidad.

### Otros signos y síntomas



No se encontró asociación entre el género femenino y la presencia de los signos y síntomas, a excepción de la ictericia. El género femenino podría estar asociado a la presencia de ictericia en casos de toxicidad hepática (Ver TABLA 10).

TABLA 10. Género femenino vs ictericia

Tabla cruzada: Género femenino vs ictericia			Ictericia		Total	Test exacto de Fisher
			SI	NO		
Género femenino	SI	Recuento	8	3	11	0.0498*
		Recuento esperado	5.5	5.5	11.0	
	NO	Recuento	1	6	7	
		Recuento esperado	3.5	3.5	7.0	
Total		Recuento	9	9	18	
		Recuento esperado	9.0	9.0	18.0	

\* Estadísticamente significativo

## 7. Alteración de enzimas hepáticas y tipos de lesión hepáticas

El ingreso al estudio se determinó por la alteración en ALT > 3 veces LSN el cual correspondía a una cifra mayor de 147 UI/L y para FA un valor > 2 veces LSN equivalente a una cifra mayor de 258 UI/L. Los valores se determinaron, acorde con los rangos utilizados en el laboratorio de la IPSU para estos paraclínicos (ALT: 10 - 49 U/L y FA: 45 – 129 U/L). Los valores mostrados en la tabla 11 corresponden a las cifras del día del ingreso al estudio de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad.

De acuerdo a los valores de enzimas hepáticas encontrados en los pacientes que presentaron toxicidad hepática por medicamentos, se identificó que el tipo de lesión que predominó fue la hepatocelular, causada por isoniazida, rifampicina, el tetraconjudo (isoniazida/ rifampicina/ pirazinamida/ etambutol), nitrofurantoína, antimonio de meglumina, ácido valproico, pregabalina, ácido acetilsalicílico, metformina, diclofenaco y dexametasona, y además por la combinación de dos productos naturales como sen y acacia. El segundo tipo de lesión más frecuente fue la colestásica, causada por medicamentos como albendazol, daptomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y fenitoína. Se presentó un caso de lesión mixta causada por isoniazida. El gráfico 5 muestra el porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de lesión hepática.

La identificación del tipo de lesión estuvo ayudada por medio de las biopsias hepáticas en las pacientes con toxicidad por trimetoprim-sulfametoxazol (hepatitis aguda con necrosis alrededor de la vena central y colestasis), metformina (colestasis citoplasmática, colangitis crónica), sen y acacia (hepatitis crónica con necrosis focal), y uno de los casos con isoniazida (hepatitis crónica con colestasis citoplasmática). En otros pacientes se realizaron biopsias de piel, renales y estómago para hacer un diagnóstico diferencial. Para el resto de casos no se realizó esta prueba.

No se encontró asociación entre el tipo de lesión con el género femenino, los valores del test exacto de Fisher fueron 0.326, 1.000 y 0.389 para la lesión hepatocelular, colestásica y mixta respectivamente comparados con un valor de referencia de  $p < 0.05$ . De igual forma, no se encontró asociación entre la elevación de ALT y FA con el género femenino (TABLA 12) cuyos valores en el test exacto de Fisher fueron mayores a  $p < 0.05$ .

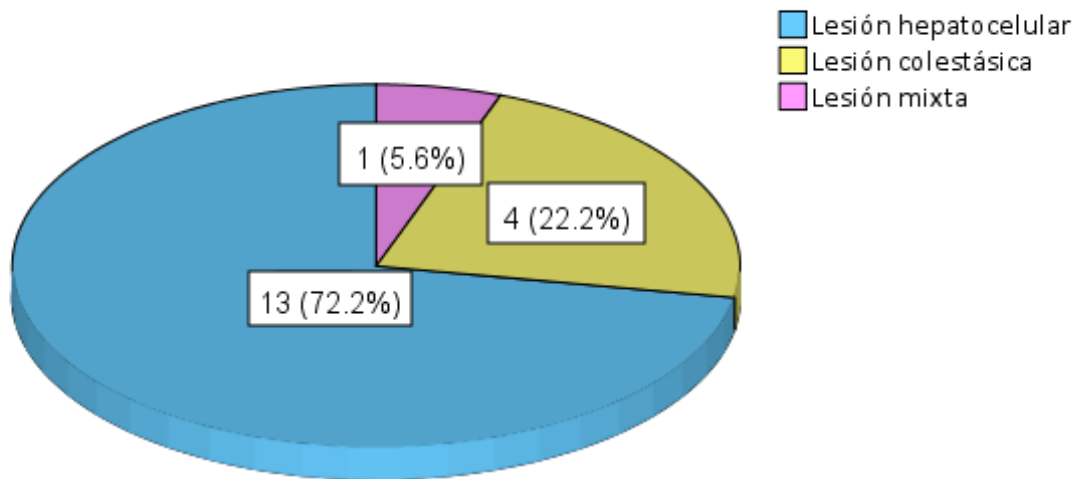
TABLA 11. Valores de enzimas hepáticas el día del ingreso al estudio.

MEDICAMENTO ASOCIADO	ALT (U/L)	AST (U/L)	FA (U/L)	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	BILIRRUBINA DIRECTA (mg/dL)	BILIRRUBINA INDIRECTA (mg/dL)
Isoniazida	2125	2221	194	2.5	1.9	0.6
Fenitoína	28	30	614	1.09	0.9	0.19
Ácido valproico	788	945	164	2.47	1.42	1.05
Isoniazida/+ Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	200	351	148	0.9	0.7	0.2
Sen y acacia	482	369	186	1.86	1.45	0.41
Albendazol	182	123	616	0.8	0.47	0.33
Ácido acetilsalicílico	306	298	177	0.53	0.23	0.3
Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	413	289	114	1.73	1.24	0.49
Trimetoprim- sulfametoxazol	734	227	562	27.7	22.51	4.69
Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	394	148	139	0.31	0.19	0.12
Rifampicina	261	147	89	0.51	0.21	0.3
Pregabalina	204	902	70	0.69	0.35	0.34
Diclofenaco y dexametasona	444	133	213	0.53	0.33	0.2
Antimoniato de meglumina	188	166	112	0.43	0.27	0.16
Metformina	346	376	97	1.24	0.5	0.74
Isoniazida	1266	1961	282	7.57	6.99	0.58
Daptomicina	241	237	906	0.77	0.75	0.02
Nitrofurantoína	304	108	117	3.71	2.17	1.54



GRÁFICO 5. Tipos de lesión hepática.

Tipo de lesión hepática



N= 18

Porcentaje de casos

TABLA 12. Género femenino vs elevación de alanino aminotransferasa y fosfatasa alcalina

			Aumento de ALT > 3		Aumento de FA > 2		Total
			SI	NO	SI	NO	
Género femenino	SI	Recuento	10	1	2	9	11
		Recuento esperado	10.4	0.6	3.1	7.9	11.0
	NO	Recuento	7	0	3	4	7
		Recuento esperado	6,6	0.4	1.9	5,1	7.0
Total		Recuento	17	1	5	13	18
		Recuento esperado	17.0	1.0	5.0	13.0	18.0
Test exacto de Fisher			1.000*		0.326*		

\* No es estadísticamente significativo

## **8. Medidas protectoras y manejo del paciente**

La suspensión del medicamento fue la primera medida tomada para mejorar las reacciones que se presentaron en los casos de hepatotoxicidad por agentes farmacológicos, excepto en el caso de la paciente con toxicidad por metformina porque el medicamento se identificó luego de que la paciente tuviera un reingreso con la misma sintomatología, inicialmente se adjudicó su problema al uso concomitante de analgésicos y metformina.

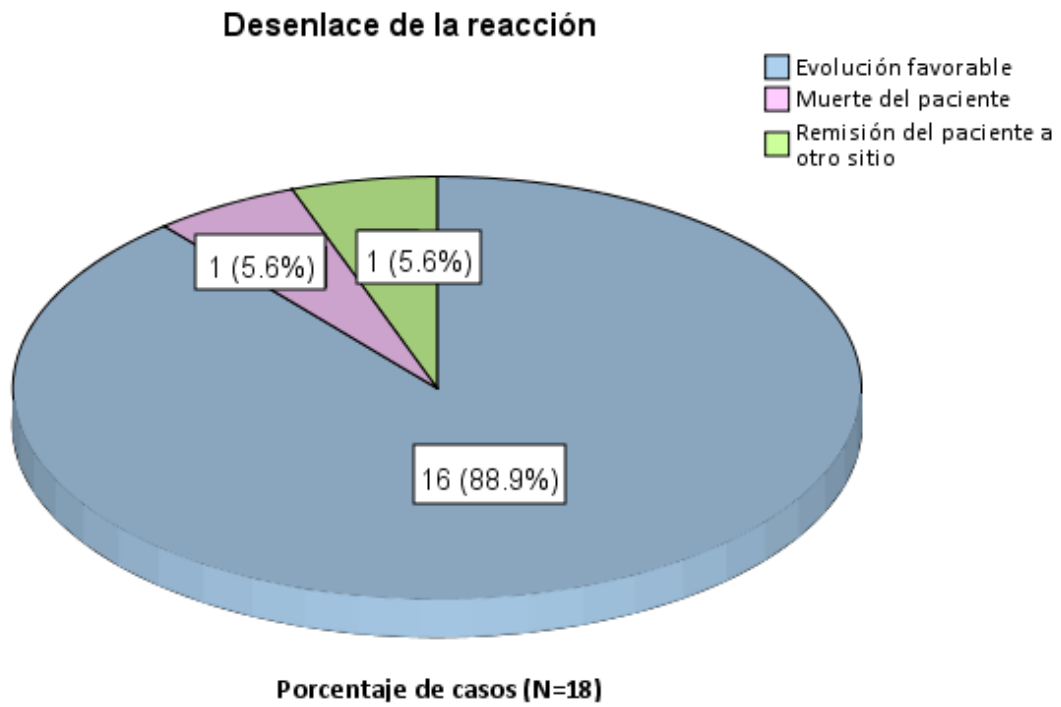
En tres casos de toxicidad hepática por antituberculosos y anticonvulsivantes fue necesario cambiar la farmacoterapia para continuar con el tratamiento de cada paciente.

En 11 de los 17 casos de hepatotoxicidad fue necesario usar medicamentos para tratar las reacciones de los pacientes. En este sentido, los medicamentos usados fueron: N-acetilcisteína, prednisolona, prednisona, difenhidramina, hioscina butilbromuro, dipirona, metoclopramida y betametasona tópica.

## **9. Desenlace de las reacciones**

De los casos de hepatotoxicidad 16 tuvieron una evolución favorable, con mejoría de la sintomatología y pruebas hepáticas, aunque en algunos casos los pacientes, antes del egreso, no disminuyeron ALT o FA menos de < 2 veces LSN. Una de las pacientes murió a causa su edad avanzada y de las múltiples comorbilidades que presentaba; un paciente se remitió a otra entidad hospitalaria por su condición delicada y ningún paciente requirió de trasplante hepático durante la estancia en la IPSU (Ver GRÁFICO 6).

GRÁFICO 6. Tipos de desenlace para las reacciones de toxicidad hepática.



## DISCUSIÓN

### Revisión estructurada

Los antibióticos, antineoplásicos y antituberculosos fueron los grupos de medicamentos identificados con mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad, lo que se alineó con los resultados de otras revisiones realizadas previamente (1,26,51,52). Relacionado con los antibióticos, de la vancomicina y minociclina se identificó evidencia suficiente de su capacidad de generar hepatotoxicidad idiosincrásica (12,26) y un tipo de lesión hepatocelular (18,26,53,54), la cual se valoró como definida. Los reportes de caso permitieron identificar al tamoxifeno, everolimus y metotrexato como agentes que pueden causar daño en el hígado, con una probabilidad definida. En el caso del metotrexato, un estudio publicado previamente (55), aunque reportó aumento en las enzimas hepáticas, no identificó correlación, entre las concentraciones de metotrexato y la probabilidad de causar hepatotoxicidad. Con la información encontrada no fue posible establecer el tipo de hepatotoxicidad para estos tres medicamentos; sin embargo, el daño tiende a ser de tipo hepatocelular, con elevación en los valores de transaminasas y con un desenlace que puede ir desde la evolución favorable hasta la muerte (56,57). En esta revisión estructurada no se encontraron artículos con información sobre reportes de casos específicos de hepatotoxicidad por isoniazida, pero sí autores que afirmaron que este medicamento causa daño hepático (58). En este sentido, es importante destacar que el uso concomitante de isoniazida, rifampicina y pirazinamida se identificó como causante de una hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica y una lesión de tipo hepatocelular (59,60), lo que conlleva a la suspensión de la farmacoterapia incluso al trasplante hepático en los pacientes. En esta revisión, fármacos como acetaminofén, que ha sido previamente identificado como un agente causante de toxicidad hepática (3,39), se valoró con una probabilidad de probable, debido a que se identificaron solo conceptos de expertos y más de 3 reportes de caso del fármaco usado a dosis entre 2-6 g/día. Por ello, la ausencia de evidencia en meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos no permitió su clasificación en la probabilidad definida.

La elevación de las enzimas hepáticas estuvo presente en muchos de los reportes de caso, convirtiéndose en un marcador a considerar, en los casos de sospecha de toxicidad hepática por medicamentos. Esta revisión tuvo como

limitación el uso de solo una base de datos (Pubmed/Medline) para la búsqueda de la información, lo cual puede disminuir el número de medicamentos con probabilidad de causar toxicidad hepática. Además, esto podría influir en la valoración de la probabilidad encontrada de los medicamentos tabulados de causar hepatotoxicidad, lo que se asocia a la incertidumbre de si algunos de estos pueden llegar a tener una probabilidad definida de causar daño hepático.

### **Estudio prospectivo de hepatotoxicidad**

En este estudio, los medicamentos hepatotóxicos encontrados concuerdan la información identificada en la revisión estructurada y disponible sobre este tema, como son los antibióticos, los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, los antidepresivos y los anticonvulsivantes (1,24,28,32,43). En este sentido, en el estudio se identificaron casos con tres anticonvulsivantes (ácido valproico, fenitoína y pregabalina), tres casos con antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina y nitrofurantoína), seis casos con antituberculosos (tetraconjugado de isoniazida, rifampicina pirazinamida y etambutol e isoniazida y rifampicina en monoterapia cada uno). Además, se identificaron dos casos con los antiparasitarios albendazol y antimonio de meglumina, los cuales no aparecieron en la revisión estructurada pero se ha publicado información sobre su capacidad para causar hepatotoxicidad (36,45,61–64); y se encontraron dos casos por AINEs y antitrombóticos (diclofenaco y ácido acetilsalicílico) de los cuales se logró recolectar información en la revisión de la bibliografía previamente realizada. Se presentó un caso por metformina, lo cual es consistente con lo encontrado en la revisión. Aunque se han asociado reportes de caso con antineoplásicos (24,31), este estudio no presentó ninguno.

Los factores de riesgo que se encontraron en este estudio fueron concordantes con información previamente publicada (19,30,31): la edad es un factor influyente y para este estudio la edad promedio estuvo alrededor de los 55 años; la presencia de comorbilidades tales como absceso hepático, artritis reumatoide e histoplasmosis; la polimedicación y/o el uso de medicamentos con capacidad de generar daño hepático reportados en la literatura (metotrexato, leflunomida, acetaminofén, efavirenz, atorvastatina) (1,6) estuvieron presentes como principales factores de riesgo en los pacientes. A diferencia de otros estudios, en los cuales el abuso de alcohol y sustancias alucinógenas y enfermedad hepática

previa se convierten en factores de riesgo comunes (65). Aunque la presencia de hepatotoxicidad no estuvo relacionada con el género en este estudio, el género femenino es bastante afectado por los medicamentos (66) y en los pacientes presentados en esta institución colombiana también lo fue, con más de la mitad de los casos. El alcance de este estudio no logró determinar factores genéticos ni ambientales.

La elevación de las enzimas hepáticas fue el marcador para elegir los pacientes, principalmente la elevación de más de 3 veces el límite superior normal para ALT y más de 2 veces el límite superior para fosfatasa alcalina; siendo estos dos enzimas marcadores importantes de toxicidad hepática por medicamentos (1,11,23,67), encontrándose pacientes con aumentos aislados de ALT o FA (52). La mayoría de los pacientes ingresados al estudio presentó un aumento de ALT, lo cual demuestra que el tipo de lesión hepática predominante es este estudio fue la hepatocelular, seguida de la colestásica y uno solo caso con lesión mixta, confirmando información reportada en otro estudio (28). Al asociar la elevación de ALT y FA con el género femenino se identificó que el aumento de estas enzimas no estuvo relacionado con esta variable, ya que el género masculino también presentó elevación. La colestasis encontrada en las biopsias hepáticas en el caso por trimetoprim-sulfametoxazol es consecuente con casos previamente publicados (30,68,69), de igual manera en el caso por metformina (70); en el caso de isoniazida los hallazgos de la biopsia son respaldados por otros autores (5,71–73). La identificación de hepatotoxicidad por biopsia hepática se podría mejorar si se tiene acceso rápido a estas ayudas diagnósticas (34).

Aunque la información publicada sobre hepatotoxicidad reporta signos y síntomas inespecíficos en los pacientes (20,32-33), este estudio permitió corroborar la mayoría de los síntomas reportados en los casos previamente publicados (26,27,30,36,52). Es importante destacar que, algunos de las manifestaciones aparecieron con mayor frecuencia que otros, entre estos se encuentran la ictericia, fiebre, dolor en epigastrio, vómito, náuseas, coluria y hepatomegalia. Por su parte, otros síntomas encontrados fueron rash, eosinofilia, prurito, astenia, e inclusive dos casos de pacientes asintomáticos, en los cuales sólo se identificó la alteración de las pruebas hepáticas. No se encontró asociación entre la presencia de estos signos y síntomas con el género femenino (más prevalente en este estudio), lo cual concuerda con la no especificidad de los mismos, a excepción de la presencia de ictericia la cual podría tener una

asociación con las mujeres, pero es necesario realizar estudios orientados a establecer este tipo de asociaciones.

En la práctica clínica se ha usado de manera tradicional la N-acetilcisteína como antídoto para la toxicidad por acetaminofén (39) y teniendo en cuenta que no existen antídotos específicos para la hepatotoxicidad por medicamentos, en algunos pacientes de este estudio los profesionales médicos usaron N-acetilcisteína para mejorar el cuadro de algunos pacientes, en especial con hepatotoxicidad por los antituberculosos. Por otro lado, el uso de corticosteroides, como prednisona, prednisolona y betametasona para mejorar los síntomas de los pacientes con hepatotoxicidad, se ajustó a recomendaciones publicadas previamente (38). Inclusive después de la hepatotoxicidad es posible conseguir la recuperación gradual de los pacientes (6,24). En este sentido, se podría hipotetizar que, estas medidas pudieron favorecer la recuperación de la mayoría de los casos presentados en el estudio; además, se podrían generar futuros estudios para analizar el uso de N-acetilcisteína como premedicación para prevenir el daño hepático en pacientes con tratamientos hepatotóxicos.

En cuanto a las escalas usadas para valorar la probabilidad de las sustancias sospechosa de causar hepatotoxicidad, la RUCAM evidenció una mayor certeza y utilidad en la práctica clínica (35). Esta escala facilita la identificación del agente causante cuando se administran medicamentos concomitantes, debido a que los parámetros que valora se pueden analizar con mayor precisión.

La hepatotoxicidad por medicamentos y fitoterapéuticos se ha reportado en estudios previamente realizados. En cuanto a los fitoterapéuticos, muchos estudios se han centrado en la medicina tradicional china con incidencias que oscilan entre 4-7% de los casos (40); además se han encontrados reportes de casos presentados en Colombia y España de hepatotoxicidad por diversos productos naturales incluido el té verde (74–76). Con respecto a los medicamentos, Bell et al. sintetiza algunas cifras de incidencia determinadas en diversos estudios prospectivos tales como: el estudio de Ostapowicz (2002) en Estados Unidos con una cifra de 13.0%, Larson (2005) en Estados Unidos con 12.0% y Sgro en Francia con aproximadamente 14%; sin embargo, esta cifras obtenidas se determinaron a partir de estudios de más de un año de seguimiento y con un número de pacientes mayor al incluido en este estudio, el cual identificó una incidencia de 5.94% durante un año en esta población colombiana. El valor

obtenido en este estudio es similar a los datos reportados en algunos estudios retrospectivos con mayor número de pacientes y duración, tales como el de Valle (2006) en Suecia con una cifra de 6.6 %, Hussaini (2007) en Inglaterra con 8.1% o Russo (2004) en Estados Unidos con 6.0%. Aunque con un estudio retrospectivo, Sistanizad y colaboradores, con una muestra de 264 casos, encontraron la presencia de daño hepático en 9.1% de los casos (21); esta muestra es similar a la de nuestro estudio y la cifra de casos de toxicidad hepática por medicamentos, aunque mayor, no está muy alejada de la encontrada en estudio prospectivo. A pesar de la limitada información existente en Colombia sobre hepatotoxicidad por medicamentos, este estudio provee un dato aproximado, del número de casos en pacientes colombianos que podrían tener problemas hepáticos debido a los medicamentos.



## CONCLUSIONES

Acorde con la revisión estructurada, se identificaron más de 180 medicamentos asociados a hepatotoxicidad, de los cuales 6 tienen una probabilidad definida, mientras que en su mayoría la probabilidad es posible. Se aprecia que más del 50% de los medicamentos, encontrados en esta revisión, se asocia con hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica y como principal factor de riesgo ser mujer con un amplio rango de edad.

La incidencia de casos de hepatotoxicidad por medicamentos en la IPS Universitaria Clínica León XIII en los servicios de hospitalización y urgencias es aproximadamente del 6% determinada durante un año. Teniendo como principales grupos farmacológicos asociados a toxicidad hepática antiinfecciosos y anticonvulsivantes con medicamentos como isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína, fenitoína y ácido valproico.

Frente a la toxicidad hepática por medicamentos presentar comorbilidades y usar medicamentos concomitantes son factores de riesgo importantes en los pacientes colombianos; además, se debe tener en cuenta que los pacientes de género femenino pueden estar más afectados. De esta manera, la primera medida protectora que debe llevarse a cabo es la suspensión del agente agresor, si necesario se debe cambiar la farmacoterapia y usar medicamentos para mejorar el cuadro del paciente.

## LIMITACIONES

La revisión estructurada tuvo como limitación el uso de solo una base de datos (Pubmed/Medline) para la búsqueda de la información, lo cual pudo disminuir el número de medicamentos encontrados con probabilidad de causar toxicidad hepática.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la pérdida de pacientes reflejada en los consentimientos informados que no fueron firmados por el egreso del paciente en días y horarios en los que no se encontraban los investigadores en la institución. Además, por el aislamiento de los mismos debido a las normas de la IPS Universitaria Clínica León XIII, dentro de las cuales se restringe el acceso a las habitaciones del personal no vinculado a la institución.

La selección de los pacientes se controló con la unidad de análisis al 100% y la determinación del fármaco sospechoso se controló con la aplicación de las tres escalas de causalidad. Este estudio se llevó a cabo por durante un año y en una sola institución hospitalaria.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la universidad de Antioquía, a la facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias y al grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica por la oportunidad y recursos para cumplir adecuadamente con este proyecto. A la IPS Universitaria Clínica León XIII, en especial al personal de toxicología y farmacovigilancia por el apoyo en la realización de este trabajo. A toda persona o institución que se vea reflejado en este trabajo y que, por algún motivo, no haya quedado registrado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev clínica Med Fam.* 2010;3(3):177–91.
2. Faa G, Ekstrom J, Castagnola M, Gibo Y, Ottonello G, Fanos V. A Developmental Approach to Drug-induced Liver Injury in Newborns and Children. *Curr Med Chem.* 2012;19:4581–94.
3. Park B, Kitteringham N, Maggs J, Pirmohamed M, Williams D. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45(1):177–202.
4. Gu X, Manautou J. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev Mol Med.* 2012;14:1–24.
5. Andrade R, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega M-C, Lucena M-I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):329–40.
6. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009;62:481–92.
7. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:876–87.
8. Zhang X, Ouyang J, Thung S. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):547–64.
9. Castell J, Miñana M. Hepatitis inducida por tóxicos. Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión. *GH Contin.* 2003;2(5):190–6.
10. Lee WM. Drug Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 1995;333:1118–27.
11. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 2):44–8.
12. Adams D, Ju C, Ramaiah S, Uetrecht J, Jaeschke H. Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Toxicol Sci.* 2010;115(2):307–21.
13. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo C, Wang H, Wang D, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts. *World J Gastroenterol.* 2009;15(39):4865–76.
14. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, Robin M-A, Lettéron P, Moreau R, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012;44(1):34–87.
15. Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. In: *Adverse Drug Reactions, Handbook of Experimental Pharmacology.* 2010. p. 311–65.
16. Kass G, Price S. Role of Mitochondria in Drug-Induced Cholestatic Injury. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):27–51.
17. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical

- safety studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(4):335–53.
18. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):489–99.
  19. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):145–55.
  20. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol*. 1990;11:272–6.
  21. Sistanizad M, Peterson GM. Drug-induced liver injury in the Australian setting. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):115–20.
  22. Reuben A. Hy's Law. *Hepatology*. 2004;39(2):574–8.
  23. Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521–8.
  24. Martí L, Olmo J, Tosca J, Ornia E, Serra M, Rodríguez F, et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2005;97(4):258–65.
  25. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2004;36(2):301–12.
  26. Hayashi P, Fontana R. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):134–44.
  27. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf*. 2001;24(7):483–90.
  28. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte J. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol*. 2002;37(5):592–600.
  29. Fernández-Castañer A, García-Cortés M, Lucena M, Borraz Y, Peláez G, Costa J, et al. An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(5):278–84.
  30. Lee W. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349:474–85.
  31. Giordano C, Zervos X. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):565–73.
  32. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, Di Pace M, Brahm J, Zapata R, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):231–9.
  33. Bakke O, Manochia M, De Abajo F, Kaitin K, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(1):108–17.
  34. Kleiner D, Chalasani N, Lee W, Fontana R, Bonkovsky H, Watkins P, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59:661–70.

35. Lucena M, Camargo R, Andrade R, Perez-Sanchez C, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33(1):123–30.
36. Lucena M, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade R. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(2):141–58.
37. Regev A, Seeff L, Merz M, Ormarsdottir S, Aithal G, Gallivan J, et al. Causality Assessment for Suspected DILI During Clinical Phases of Drug Development. *Drug Saf*. 2014;37(S1):S47–56.
38. Andrade R, López-Ortega S. Hepatitis Tóxicas. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2006;98(9):701.
39. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):281–90.
40. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):337–47.
41. García-Cortés M, Andrade R, Lucena M, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(8):461–72.
42. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388–96.
43. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology*. 2002;36(2):451–5.
44. Ghabril M, Fontana R, Rockey D, Gu J, Chalasani N. Drug Induced Liver Injury Caused by Intramuscular Administered Medications: The Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) Experience. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):553–8.
45. Restrepo J, Muñoz J, Correa G, Zuleta J, Londoño M, Botero A, et al. Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. *Acta Médica Colomb*. 2008;33(4):261–7.
46. Andrade R, Lucena M, González R. Hepatitis inducida por tóxicos. Formas clínicas agudas. *Tratamiento. GH Contin*. 2003;2(5):197–202.
47. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947–54.
48. Danan G, Benichou C. Causality Assessment of Adverse Reactions to Drugs-I. A Novel Method Based on the Conclusions of International Consensus Meetings: Application to Drug-Induced Liver Injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–30.
49. Vasco M, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26(3):664–9.
50. República de Colombia. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se

- establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Colombia; 1993 p. 1–12.
51. Kaplowitz N. Drug Induced – Hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1986;104:826–39.
  52. Navarro V, Senior J. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354:731–9.
  53. Chen Y, Yang X, Zeckel M, Killian C, Hornbuckle K, Regev A, et al. Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Drug saf.* 2011;34(1):73–82.
  54. Lawrenson R, Seaman H, Sundström A, Williams T, Farmer R. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Drug Saf.* 2000;23(4):333–49.
  55. Fathi N, Mitros F, Hoffman J, Straniero N, Labreque D, Koehnke R, et al. Longitudinal measurement of methotrexate liver concentrations does not correlate with liver damage, clinical efficacy, or toxicity during a 3.5 year double blind study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2092–8.
  56. Loomus G, Aneja P, Bota R. A Case of Peliosis Hepatis in Association with Tamoxifen Therapy. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(6):881–3.
  57. Warin A, Landells J, Levene G, Baker H. A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. *Br J Dermatol.* 1975;93:321–7.
  58. Hayashi P, Fontana R, Chalasani N, Stolz A, Talwalkar J, Navarro V, et al. Under-reporting and Poor Adherence to Monitoring Guidelines for Severe Cases of Isoniazid Hepatotoxicity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1676–82.
  59. Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, De Lange W, Van Der Ven A, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192–202.
  60. Cramer J, Lohse A, Burchard G, Fischer L, Nashan B, Zimmermann M, et al. Low N-acetyltransferase 2 activity in isoniazid-associated acute hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23:231–3.
  61. Sánchez-Yague A, Jiménez-Sáenz M, Herrerías J. Hepatitis tóxica por albendazol: una complicación infrecuente a tener en cuenta. *RAPD Online.* 2009;32(1):70–2.
  62. Marin J, Marin A, Perez J, Restrepo J. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:201.
  63. Choi G, Yang H, Cho S, Kang D, Go H, Lee W, et al. Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J Korean Med Sci.* 2008;23(5):903–5.
  64. Ramos J, Segovia M. Estado actual del tratamiento farmacológico de la Leishmaniasis. *Rev Española Quimioter.* 1997;10(1):26–32.
  65. Friedrich M-E, Akimova E, Huf W, Konstantinidis A, Papageorgiou K, Winkler D, et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment:

- Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):1–9.
66. Amacher D. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(9):928–39.
  67. Amacher D. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21:253–62.
  68. Muñoz S, Martínez-Hernández A, Maddrey W. Intrahepatic Cholestasis and Phospholipidosis Associated with the Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Hepatology*. 1990;12(2):342–7.
  69. Yang J-J, Huang C-H, Liu C-E, Tang H-J, Yang C-J, Lee Y-C, et al. Multicenter Study of Trimethoprim/Sulfamethoxazole-Related Hepatotoxicity: Incidence and Associated Factors among HIV-Infected Patients Treated for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *PLoS One*. 2014;9(9):e106141.
  70. Babich M, Pike I, Shiffman M. Metformin-induced Acute Hepatitis. *Am J Med*. 1998;104:490–2.
  71. Andrade R. Reducing Risk of Severe Liver Injury in Patients Treated With Isoniazid. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1683–5.
  72. Mitchell J, Zimmerman H, Ishak K, Thorgeirsson U, Timbrell J, Snodgrass W, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1976;84(2):181–92.
  73. O'Donnell J, Marks D, Danese P, O'Donnell J. Drug-induced liver disease: Primer for the primary care physician. *Disease-a-Month*. 2014;60(2):55–104.
  74. Palacio E, Ribero M, Restrepo J. Toxicidad hepática por té verde (*Camellia sinensis*): Revisión de tema. *Rev Col Gastroenterol*. 2013;28(1):46–52.
  75. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena M, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a “productos naturales”: análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(11):688–95.
  76. Amariles P, Angulo N, Agudelo J, Gaviria G. Hepatitis asociada a infusiones acuosas de té verde: a propósito de un caso. *Farm Hosp*. 2009;33(5):289–91.



## ANEXOS

### ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos.

ANEXO 1. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATÍAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS									
Identificación: (CC)									
Nombre(s) y Apellidos:									
Edad (años):									
Género:		1. Hombre		2. Mujer					
Peso (kg):					Talla (cm):				
Ubicación:		1. Urgencias		2. Hospitalización					
MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCIÓN									
Principio activo:					Concentración (mg):				
Nombre comercial:									
Dosis diaria total (mg):									
Intervalo (horas):									
Vía administración:		1. Oral		2. I.V.		3. I.M.		4. Sublingual	
		5. Rectal		6. Aerosol		7. Otros			
Indicación que motivó su prescripción:									
Fechas del tratamiento:		Desde: (día/mes/año)			hasta: (día/mes/año)				
		Duración del tratamiento (días)							
Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción? (día/mes/año)									
¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?		1. SI		2. NO		3. No procede			
¿Reapareció al reemprender el medicamento?		1. SI		2. NO		3. No procede			
Tiempo de resolución de la reacción (días):									
DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(ES) ADVERSA(S): (Incluyendo resultados relevantes de valoración física y de laboratorio) y signos/síntomas extra-hepáticos.									
Ictericia:	1. SI		2. NO						
Rash:	1. SI		2. NO						
Eosinofilia:	1. SI		2. NO						
Fiebre:	1. SI		2. NO						
Artralgias:	1. SI		2. NO						
MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR AUTOMEDICACIÓN (excluyendo los usados para tratar la reacción adversa)									
Preparado	Dosis diaria (mg)	Vía	Indicación	Duración (desde-	Duración (-hasta)				
PRODUCTOS NATURALES O SUPLEMENTOS DIETARIOS									
Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación	Duración (desde-	Duración (-hasta)				

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (alergias, embarazo, otros):
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (ECG, TAC, colangiografía, otras):
BIOPSIA (descripción y fecha de su realización):

DESENLACE DE LA REACCIÓN (SI, NO)	
Resolución espontánea:	
Requirió tratamiento:	
Persistencia de la reacción adversa:	
Necesidad de hospitalización:	
Necesidad de prolongar hospitalización previa:	
Incapacidad permanente o significativa:	
Recuperación:	
La vida del paciente ha estado en peligro:	
Fallecimiento:	
Otros datos de interés sobre el desenlace:	
Fecha (día/mes/año):	

Pruebas de laboratorio:						
Fechas		Evolución 1:	Evolución 2:	Evolución 3:	Evolución 4:	Evolución 5:
Bioquímica		(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)
Glucosa (74-100 mg/dl)						
Nitrógeno uréico (9-23 mg/dl)						
Creatinina (en suero)(0.5-0.8 mg/dl)						
Proteínas totales						
Albúmina: (3.4-4.8 gr/dL)	alfa-1 (g/L)					
	alfa-2					
	Beta-					
Gammaglobulinas						
Bilirrubina total (0.3-1.2 mg/dL)						
Bilirrubina directa (0.0-0.2 mg/dL)						
AST (0.0-34.0 U/L )						
ALT (10.0-49.0 U/L)						
GGT (0-38 U/l )						
Fosfatasa Alcalina (45.0-129.0 U/L)						
Hierro						
Transferrina						
Cobre						
Inmunoglobulina M						
Inmunoglobulina G						

Inmunoglobulina A					
Otros: bilirrubina indirecta (0-0.6 mg/dl)					
Fechas	Evolución 1:	Evolución 2:	Evolución 3:	Evolución 4:	Evolución 5:
Hemograma	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)
Hematíes					
Hemoglobina (g/dl)					
Hematocrito (%)					
VCM					
VSG Plaquetas (x10 <sup>3</sup> µL)					
Tiempo protrombina (seg)					
Leucocitos					
PMN					
Linfocitos (%)					
Monocitos (%)					
Eosinófilos (%)					
Basófilos (%)					
Número de eosinófilos (0,04-0,5x10 <sup>3</sup> µL)					
Fechas	Evolución 1:	Evolución 2:	Evolución 3:	Evolución 4:	Evolución 5:
Marcadores	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)
IgM anti HVA					
HBsAg					
Anti HBc					
Anti HCV: ELISA					
Anti HCV: RIBA					
Anti HCV: PCR					
Anti HEV					
CMV Ig M					
VEB Ig M					
Otros:					
Fechas	Evolución 1:	Evolución 2:	Evolución 3:	Evolución 4:	Evolución 5:
Auto-anticuerpos	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)	(dd/mm/aaaa)
ANA					
AML					
AMA					
Anti LKM-1					
Factor reumatoide					
Células LE					
INGESTA ALCOHOL					
TIPO BEBIDA y cantidad semanal:					
Cerveza: 200 mL (5.12 g); 300 mL (7.7 g); 330 (8.5 g).					
Vino: 100 mL (7.2 g); 200 mL (14.4 g)					

Copa de licor: 45 mL (12.6 g)			
DURACION (meses):			
<b>EXCLUSION DE OTRAS CAUSAS</b>			
1) Infecciones virales:		1. SI	2. NO
Hepatitis A, B, C:			
VIH/SIDA:			
Mononucleosis infecciosa:			
Otras: _____			
2) Infecciones bacterianas:		1. SI	2. NO
3) Parasitosis:		1. SI	2. NO
4) Enfermedades hepáticas:		1. SI	2. NO
Antecedentes de hepatitis tóxicas			
Enfermedades sistémicas que alteran la función hepática			
Enfermedad Inflamatoria Intestinal:			
Artritis Reumatoide:			
Otras enfermedades autoinmunes: Lupus y Poliarteritis nodosa:			
Linfoma:			
Insuficiencia cardiaca:			
Disfunción tiroidea:			
Traumatismo severo con múltiples transfusiones:			
Hipotensión aguda:			
Otras enfermedades hepáticas, infiltrado difuso por neoplasia, granulomatoso.			
5) Antecedentes de intervenciones quirúrgicas:		1. SI	2. NO
6) Antecedentes de exploraciones radiológicas: pielografía, angiografía, otros:		1. SI	2. NO
7) Enfermedades neoplásicas (Hodgkin):		1. SI	2. NO
8) Embarazo:		1. SI	2. NO
9) Tatuajes:		1. SI	2. NO
10) Transfusiones:		1. SI	2. NO
11) Tóxicos:		1. SI	2. NO
Tóxicos ocupacionales: _____			
Drogadicción: _____			
Cigarrillo:			
Hábito alcohólico: _____			
<b>OBSERVACIONES:</b>			

## ANEXO 2A. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method.

DRUG \_\_\_\_\_  
CASE N° \_\_\_\_\_  
REACTION ONSET \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**CAUSALITY ASSESSMENT  
OF A DRUG IN A CASE OF  
ACUTE LIVER INJURY**

**ROUSSEL UCLAF**   
FORM COMPLETED  
ON \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

	HEPATO CELLULAR TYPE	CHOLESTATIC OR MIXED TYPE	ASSESSMENT
<b>1. TIME TO ONSET</b>			
Incompatible	Reaction occurred before starting the drug or more than 15 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)	Reaction occurred before starting the drug or more than 30 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)	<b>UNRELATED</b>
Unknown	When information is not available to calculate time to onset, then the case is		Insuff. documented
	INITIAL TREATMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	INITIAL TREATMENT
	5 to 90 days < 5 or > 90 days	1 to 15 days > 15 days	5 to 90 days < 5 or > 90 days
	≤ 15 days	≤ 15 days	1 to 90 days > 90 days
- From the beginning of the drug Suggestive Compatible - From cessation of the drug Compatible			SCORE (ENCIRCLE THE RESULTS)
			+ 2 + 1 + 1
<b>2. COURSE</b>	DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF ALT (SGPT) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES	DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF A.P. (OR TB) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES	
After cessation of the drug	Decrease ≥ 50% within 8 days Decrease ≥ 50% within 30 days Not applicable No information or	Not applicable Decrease ≥ 50% within 180 days Decrease < 50% within 180 days Persistence or increase or no information No situation	+ 3 + 2 + 1 0
Against the role of the drug	Decrease ≥ 50%, after the 30th day Decrease < 50%, after the 30th day or recurrent increase	Not applicable	- 2
If the drug is continued	All situations	All situations	0
<b>3. RISK FACTORS</b>	Ethanol	Ethanol or Pregnancy	
Presence			+ 1
Absence			0
Age of the patient ≥ 55 years			+ 1
Age of the patient < 55 years			0
<b>4. CONCOMITANT DRUG(S)</b>			
None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset			0
Concomitant drug with compatible or suggestive time to onset			- 1
Concomitant drug known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset			- 2
Concomitant drug with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)			- 3
<b>5. SEARCH FOR NON DRUG CAUSES</b>			
Group I (6 causes) = RECENT VIRAL INFECTION WITH HAV (IgM anti-HAV antibody) or HBV (IgM anti-HBc antibody) or HCV (anti-HCV antibody and circumstantial arguments for non A-non B hepatitis); BILIARY OBSTRUCTION (ultrasonography); ALCOHOLISM (AST/ALT ≥ 2); ACUTE RECENT HYPOTENSION HISTORY (particularly if underlying heart disease)	. All causes - groups I and II - reasonably ruled out		+ 2
	. The 6 causes of group I ruled out		+ 1
	. 5 or 4 causes of group I ruled out		0
	. Less than 4 causes of group I ruled out		- 2
Group II = Complications of underlying disease(s); Clinical and/or biological context suggesting CMV, EBV or Herpes virus infection	. Non drug cause highly probable		- 3
<b>6. PREVIOUS INFORMATION ON HEPATOTOXICITY OF THE DRUG</b>			
Reaction labelled in the product characteristics			+ 2
Reaction published but unlabelled			+ 1
Reaction unknown			0
<b>7. RESPONSE TO READMINISTRATION</b>			
Positive	Doubling of ALT with the drug alone	Doubling of AP (or TB) with the drug alone	+ 3
Compatible	Doubling of ALT with the drugs already given at the time of the 1st reaction	Doubling of AP (or TB) with the drugs already given at the time of the 1st reaction	+ 1
Negative	Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	Increase of AP (or TB) but less than N in the same conditions as for the first administration	- 2
Not done or not interpretable	Other situations	Other situations	0

TOTAL (add the encircled figures)  

07.92

Tomado de: Danan. Causality Assessment of Adverse Reactions to Drugs-I. A Novel Method Based on the Conclusions of International Consensus Meetings: Application to Drug-Induced Liver Injuries. 1993.

## ANEXO 2B. Escala María & Victorino.

### ANEXO 2B. Escala de diagnóstico clínico para establecer causalidad de hepatotoxicidad por fármacos de María y Victorino

VARIABLE		PUNTUACIÓN	PUNTUACIÓN REAL
<b>I. RELACION TEMPORAL ENTRE LA INGESTA DEL FÁRMACO Y EL INICIO DEL CUADRO CLINICO</b>	A. Tiempo desde ingesta hasta inicio de primera manifestación clínica o de laboratorio:	4 días a 8 semanas (o menos de 4 días en re-exposición)	3
		Menos de 4 días o más de 8 semanas	1
	B. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de manifestación:	0 a 7 días	3
		8 a 15 días	0
		Más de 15 días	-3
	C. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio (por debajo de dos veces el límite superior normal):	Menos de 6 meses (patrón mixto-colestásico) o menos 2 meses (hepatocelular)	3
Más de 6 o 2 meses		0	
<b>II. EXCLUSIÓN DE CAUSAS ALTERNATIVAS</b>	Hepatitis viral (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, enfermedad hepática preexistente, otras (según cada caso):	Exclusión completa	3
		Exclusión parcial	0
		Causa alternativa posible detectada	-1
		Causa alternativa probable detectada	-3
<b>III. MANIFESTACIONES EXTRA-HEPATICAS</b>	1. Rash, 2. Fiebre, 3. Artralgias, 4. Eosinofilia (>6%), 5. Citopenia:	4 o más	3
		2 o 3	2
		1	1
		Ninguna	0
<b>IV. RE-EXPOSICIÓN INTENCIONADA O ACCIDENTAL AL FÁRMACO:</b>	Test de re-exposición positivo	3	
	Test de re-exposición negativo o ausente	0	
<b>V. CASOS DE REACCION ADVERSA HEPATICA CON EL FÁRMACO PUBLICADOS PREVIAMENTE</b>	Sí	2	
	No (comercializada en los 5 años previos)	0	
	No (comercializada más de 5 años previos)	-3	
		<b>TOTAL</b>	<b>0</b>

Categorías de probabilidad: Definitiva: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13; Improbable: 6-9; Excluida: <6

### ANEXO 3. Escala Roussel Uclaf Causalita Assessment Method simplificada

ANEXO 2A. Escala de diagnóstico clínico para establecer causalidad de hepatotoxicidad por fármacos RUCAM simplificada.

VARIABLE		PUNTUACIÓN	PUNTUACIÓN REAL	
<b>I. SOPORTE DE REACCION ADVERSA HEPATICA CON EL FÁRMACO EN LA LITERATURA</b>	La literatura soporta el efecto del fármaco (combinación de fármacos) y patrón de la elevación de las enzimas hepáticas	2		
	La literatura soporta el efecto del fármaco, pero el fármaco lleva menos de 5 años de haber sido comercializado	0		
	La literatura no soporta el efecto del fármaco y el fármaco lleva menos de 5 años de haber sido comercializado	-3		
<b>II. EXCLUSIÓN DE CAUSAS ALTERNATIVAS: Hepatitis viral (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, enfermedad hepática preexistente, otras (según el caso)</b>	Causas alternativas totalmente descartadas	3		
	Causas alternativas Excluidas parcialmente	0		
	Causas alternativas no han sido descartadas y pueden ser posibles o probables	-1		
<b>III. MANIFESTACIONES EXTRA-HEPATICAS 1. Rash, 2. Fiebre, 3. Artralgias, 4. Eosinofilia (&gt;6%), 5. Citopenia</b>	El cuadro incluye 4 o más manifestaciones extra-hepáticas	3		
	El cuadro incluye 2 o 3	2		
	El cuadro incluye 1	1		
	El cuadro incluye esencialmente alteraciones en enzimas hepáticas sin manifestaciones extra-hepáticas	0		
<b>IV RELACION TEMPORAL ENTRE LA INGESTA DEL FÁRMACO Y EL INICIO DEL CUADRO CLINICO</b>	A. Tiempo desde ingesta hasta inicio de primera manifestación clínica o de laboratorio:	4 a 56 días semanas	3	
		Menos de 4 días o más de 56 días	1	
	B. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de manifestación:	0 a 7 días	3	
		8 a 15 días	0	
		Más de 15 días	-1	
<b>V. RE-EXPOSICIÓN INTENCIONADA O ACCIDENTAL AL FÁRMACO</b>	Test de re-exposición positivo	3		
	Test de re-exposición negativo o ausente	0		
		<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	

Valoración: Muy probable: > 8; probable: 6-8; posible: 3-5; improbable: 1-2; relación excluida: ≤ 0.

## ANEXO 4. Consentimiento informado



### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

#### TÍTULO DEL PROYECTO:

**Epidemiología y factores asociados a hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la IPS Universitaria Clínica León XIII.**

Es probable que el presente formulario de consentimiento contenga palabras o conceptos que usted no entienda. Por favor, pídale a los investigadores del estudio que le expliquen todas las palabras, conceptos o información que no comprenda con claridad. Igualmente, puede realizar todas las preguntas que considere sean necesarias para tomar la decisión, tómese el tiempo necesario para pensar y, si es del caso, consulte a familiares, amigos o personas allegadas que le ayuden a comprender mejor las razones para aceptar su inclusión en la investigación.

#### INVESTIGADORES:

NOMBRE	AFILIACION	CORREO ELECTRONICO	TELEFONO
Alejandra Cano	Química farmacéutica, Candidata a MSc. Universidad de Antioquia	alejandra.canop@udea.edu.co	3015511065
Pedro Amariles	Químico Farmacéutico, MSc. PhD Farmacología. Universidad de Antioquia	pedro.amariles@udea.edu.co	2195476
Nancy Angulo Castañeda	Médica Toxicóloga. IPS Universitaria Clínica León XIII	Yaneth81@hotmail.com	2110880

Lo estamos invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y desee participar, se le pedirá que firme este formato de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.





Este estudio es conducido por el **Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia** y se lleva a cabo en la **IPS Universitaria Clínica León XIII**, busca recoger información sobre los pacientes que puedan presentar toxicidad hepática causada por la administración de medicamentos. Los objetivos de este estudio son establecer el número de casos de toxicidad hepática producida por medicamentos, identificar los factores asociados y determinar los medicamentos causantes de toxicidad hepática en pacientes ingresados a la IPS Universitaria Clínica León XIII. Los medicamentos a los que nos referimos son aquellos que son tóxicos para el hígado y que aunque muchas veces con ellos se han obtenido grandes beneficios para la salud, también han manifestado problemas de seguridad en pacientes a nivel mundial; por eso al identificarlos adecuadamente en este estudio, se fortalecerán los programas de seguridad del paciente dentro de la institución. Este estudio no sólo beneficiará su tratamiento, sino que también permitirá establecer nuevos lineamientos para el seguimiento de otros pacientes.

El procedimiento del estudio para el estudio es el siguiente: la información se tomará de la historia clínica y para ello se requiere de su autorización para acceder a ella, para obtener la información que no esté en la historia clínica se le hará una entrevista con preguntas sencillas y lo que se converse durante la(s) sesión(es) se anotará en los formatos diseñados para la recolección de la información, si es necesario, se solicitará información al médico o enfermeras tratantes. La información recolectada se llevará a formatos digitales diseñados para recoger los datos para su posterior análisis, esto se realiza en la normalidad de la atención segura de los pacientes. Su permanencia en el estudio dependerá de los días de su hospitalización, de ser necesario se hará una llamada telefónica de seguimiento.

El estudio no requerirá de prescripciones adicionales (no se le administrará ninguna sustancia adicional) a su patología y al tratamiento definido por el médico tratante, por ello, **el estudio no tiene eventos adversos y no representa ningún riesgo adicional para su salud. La participación en este estudio es voluntaria.** No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio, igualmente puede retirarse en el momento que lo



deseo, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni recibirá pago por su participación.

**La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores y se utilizará solo para fines científicos.** Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, usted tiene el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Al final de este estudio se espera identificar medidas preventivas que se pueden adoptar para disminuir los efectos dañinos de la toxicidad hepática causada por algunos medicamentos.

Desde ya le agradecemos su participación y en cualquier momento que lo desee puede contactar a los investigadores.

---

Aceptación de la participación en el estudio:

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado (a) y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Manifiesto que no he recibido presiones verbales, escritas y/o mímicas para participar en el estudio; que dicha decisión la tomo en pleno uso de mis facultades mentales, sin encontrarme bajo efectos de medicamentos, drogas o bebidas alcohólicas, consciente y libremente. Convengo en participar en este estudio de investigación, autorizo el acceso a mi historia clínica y firmo a continuación. Recibiré una copia firmada y fechada de este formato de consentimiento.



\_\_\_\_\_  
Firma del participante o acompañante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha