

Una estrategia para mejorar la detección de hepatotoxicidad por medicamentos

A. Ruiz Montero, J. A. Durán Quintana, M. Jiménez Sáenz¹ y J. A. Abadín Delgado

Servicios de Farmacología Clínica y ¹Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

Objetivos: comunicar una nueva estrategia para la detección de reacciones hepatotóxicas por medicamentos que mejora los resultados obtenidos con otros métodos utilizados.

Diseño: el modelo se basa en la identificación de una señal de alerta simple en los pacientes de varios servicios diana, durante 12 meses. Cada paciente fue posteriormente entrevistado siguiendo un protocolo específico. Se analizaron: los fármacos sospechosos de producir hepatotoxicidad, la relación de causalidad entre el fármaco sospechoso y la hepatotoxicidad, la gravedad y la incidencia de hepatotoxicidad medicamentosa/100.000 habitantes.

Pacientes: la población del área de influencia de nuestro hospital (519.381 habitantes).

Resultados: se encontraron 80 sospechas de reacciones hepatotóxicas a medicamentos. La relación de reacciones confirmadas/sospechadas fue de 35/80. El fármaco imputado con mayor frecuencia fue amoxicilina/clavulánico (4 casos). En relación al grado de imputabilidad, 2 sospechas fueron calificadas como definitivas y 14 como probables. Según la gravedad, se encontraron 6 reacciones graves y 29 leves. La incidencia de reacciones hepatotóxicas por medicamentos/100.000 habitantes (6,74) fue mucho mayor que las obtenidas con otros métodos.

Conclusiones: la aplicación de este método mejora la detección de reacciones hepatotóxicas por medicamentos y podría ser empleado en otros tipos de reacciones adversas.

Palabras clave: Hepatotoxicidad medicamentosa. Farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad es una de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuente y grave (1). Existe en los últimos años un interés creciente por su detección y conocimiento (2-5). Dicha detección suele realizarse en pacientes hospitalizados (mediante registros intensivos) y en la población general (a través del sistema de notificación voluntaria). Ambos métodos presentan unas series de limitaciones que explican las deficiencias en el conocimiento epidemiológico de la hepatotoxicidad por medicamentos (6).

El objetivo de este trabajo es comunicar una estrategia que mejora los resultados de la detección de RAM hepatotóxicas con los métodos antes citados.

MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, promovido y coordinado por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España), para probar un modelo de detección de RAM hepatotóxicas. Las principales características demográficas y clínico-terapéuticas de los pacientes que las presentaron se recogen en la tabla I.

El modelo, que se aplicó entre junio del 2002 y julio del 2003, está basado en la identificación de una *señal de alerta simple* en una serie de *servicios diana* del propio hospital.

La *señal de alerta* que hacía sospechar toxicidad hepática medicamentosa, podía ser una de las siguientes (7): a) > 76 U/L de GPT; b) > 0,6 mg/dL de bilirrubina conjugada; c) > 80 U/L de GOT, > 2 mg/dL de bilirrubina total y 516 U/L de fosfatasa alcalina (simultáneamente).

Bastaba la existencia de una de ellas para generar la sospecha.

Los *servicios diana* se seleccionaron basándose en el número de consultas por sospecha de hepatotoxicidad medicamentosa que recibían en la Unidad de Hepatología (Servicio de Aparato Digestivo). Fueron los siguientes: Medicina Interna (Unidad de Lípidos), Neurología, Dermatología, Oncología y la propia Unidad de Hepatología.

Cuando los médicos de dichos servicios detectaban una o varias de las señales de alerta, identificaban con una marca preestablecida la primera página de la historia clínica del paciente. Semanalmente, personal entrenado (médicos residentes) del Servicio de Farmacología Clínica acudía a los *servicios diana*; recogían los datos de la historia clínica del paciente y lo citaban para una entrevista posterior en la que se seguía un protocolo específico para el análisis y valoración de este tipo de RAM. Cuando alguno de los *servicios no dianas* comunicaba espontáneamente alguna sospecha de RAM hepatotóxica, lo hacía a través de la Unidad de Hepatología y el caso seguía la dinámica antes comentada. Excepcionalmente, algunas sospechas de estos servicios no dianas fueron comunicadas directamente al Servicio de Farmacología Clínica. El esquema de este flujo de información aparece en la figura 1.

Tabla I. Principales características demográficas y clínico-farmacológicas de los pacientes

Edad ^a	Sexo ^b	Fármaco	Indicación	Tipo lesión hepática	Gravedad
35	M	Amox-clav ^c	Infección respiratoria	Mixta	Grave
54	M	Amox-clav ^c	Infección tracto urinario	Colestásica	Grave
63	H	Amox-clav ^c	Neumonía	Colestásica	Leve
41	M	Amox-clav ^c	Flemón dental	Colestásica	Leve
80	M	Atorvastatina	Hiperlipemia	Hepatoceular	Leve
55	M	Atorvastatina	Hiperlipemia	Hepatoceular	Leve
48	H	Atorvastatina	Hiperlipemia	Hepatoceular	Leve
64	H	Ticlopidina	Stent coronario	Colestásica	Grave
72	M	Ticlopidina	Accidente vásculo-cerebral	Colestásica	Grave
63	M	Ticlopidina	Accidente vásculo-cerebral	Colestásica	Leve
64	H	Ranitidina	Epigastralgia	Mixta	Leve
37	M	Ranitidina	Epigastralgia	Colestásica	Leve
62	H	Clopidogrel	Accidente vásculo-cerebral	Colestásica	Grave
67	M	Clopidogrel	Stent coronario	Colestásica	Leve
60	M	Loracepam	Ansiedad	Hepatoceular	Leve
75	H	Loracepam	Ansiedad	Hepatoceular	Leve
52	M	Loratadina	Rinoconjuntivitis	Hepatoceular	Leve
43	H	Loratadina	Rinoconjuntivitis	Hepatoceular	Leve
37	H	Ác. valproico	Epilepsia	Hepatoceular	Leve
24	M	Carbamacepina	Epilepsia	Colestásica	Grave
39	H	Itraconazol	Micosis genital	Hepatoceular	Leve
45	H	Captopril	Hipertensión arterial	Mixta	Leve
62	M	Levodopa	Parkinson	Mixta	Leve
73	M	Verapamilo	Hipertensión arterial	Colestásica	Leve
47	M	Metotrexato	Lupus eritematoso	Hepatoceular	Leve
66	H	Diclofenaco	Artrosis rodilla	Hepatoceular	Leve
53	H	Pravastatina	Hiperlipemia	Hepatoceular	Leve
54	M	Paroxetina	Depresión	Hepatoceular	Leve
26	M	Cipr-medrox ^d	Amenorrea	Hepatoceular	Leve
52	H	Ciprofloxacino	Infección tracto urinario	Hepatoceular	Leve
33	H	Diacepam	Contractura muscular	Hepatoceular	Leve
42	M	Tetracepam	Ansiedad	Hepatoceular	Leve
71	M	Ciprofloxacino	Gastroenteritis	Hepatoceular	Leve
41	H	Ciprofloxacino	Infección tracto urinario	Hepatoceular	Leve
27	H	Hidroxicina	Urticaria	Colestásica	Leve

a.: En años b.: M: mujer; H: hombre c.: Amoxicilina-clavulánico d.: Ciproterona-medroxiprogesterona

Del conjunto de la información obtenida se analizaron:

— Los fármacos sospechosos de RAM (identificación y número).

— La relación de causalidad entre el fármaco sospechoso y la RAM, siguiendo la escala de María & Vitorino; según el resultado, la relación se clasificaba como definitiva, probable, posible, poco probable y excluida (8).

— La gravedad de la RAM (severa, moderada y leve) (9).

— La incidencia de la RAM hepatotóxica/100.000 habitantes.

— La relación obtenida en cada Servicio entre el número de sospechas confirmadas/número de sospechas comunicadas.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se recogieron 80 sospechas de RAM hepatotóxicas, de las que se descartaron 45 al comprobarse una etiología no farmacológica. De las 35 res-

tantes, el 57,1% de los pacientes eran hombres y la edad media de aparición fue de $54,5 \pm 17,8$ años.

Los fármacos imputados fueron: amoxicilina-clavulánico (4 casos); ticlopidina, atorvastatina y ciprofloxacino (3 casos cada uno); ranitidina, clopidogrel, loracepam y loratadina (2 casos cada uno); diacepam, tetracepam, ácido valproico, carbamacepina, hidroxicina, itraconazol, captopril, levodopa, verapamilo, metotrexato, diclofenaco, pravastatina, paroxetina y ciproterona-meproxiprogesterona (1 caso cada uno).

En cuanto a la causalidad: 2 sospechas se clasificaron como definitivas, 14 como probables y 19 como posibles.

La distribución según la gravedad de la hepatotoxicidad fue: 6 casos graves y 29 leves.

En el mismo periodo, la incidencia de RAM hepatotóxica/100.00 habitantes obtenida fue de 6,74 (35 en una población de 519.381 habitantes) (10).

La distribución de la relación RAM confirmadas/RAM comunicadas por los distintos servicios fue: Digestivo (20/30), Medicina Interna (9/21), Neurología (4/15), Dermatología (2/10) y Oncología (0/4).

DISCUSIÓN

Los resultados confirman la correcta selección de los Servicios diana, con excepción del de Oncología, en el que los efectos adversos por la medicación son muy frecuentes; por esa razón, sólo se han considerado aquellos de grado de toxicidad III y IV según la clasificación de la OMS de fármacos antineoplásicos. Por otro lado, la proporción global de RAM confirmadas/sospechadas ha sido alta (35/80) y ello refuerza la aplicabilidad del método.

El método de registro intensivo de RAM medicamentosa es de organización fácil y tiene una sensibilidad elevada; presenta, sin embargo, algunas limitaciones: poca representatividad de la población general, escasa eficiencia, sensibilidad reducida para RAM nuevas o inesperadas, y dificultad para mantenerlo de forma permanente (6). El método seguido en este estudio, que podría calificarse de registro intensivo selectivo, supera algunas de ellas: facilita la notificación de la sospechas de este tipo de RAM, puede mantenerse de forma permanente al no sobrecargar el trabajo diario de los médicos, y permite aproximar el número de RAM hepatotóxicas detectadas a su incidencia real.

Por otra parte, el método de la notificación voluntaria tiene la ventaja de su simplicidad; se acompaña, no obstante, de dos inconvenientes: infranotificación de RAM

y abundancia de sesgos, que lo llevan a una escasa eficiencia. En relación a esta, la incidencia de RAM hepatotóxicas/100.000 habitantes fue más alta con nuestro método que con el de notificación voluntaria. Así, en el mismo periodo de tiempo, obtuvimos en nuestro estudio un valor de 6,74 (35 en una población de 519.381 habitantes), mientras que el sistema de notificación voluntaria obtuvo 1,79 (262 en una población de 40.202.160 habitantes) (11,12). Pese a ello, para no interpretar erróneamente los resultados, conviene recordar que ambos métodos persiguen objetivos diferentes: el del presente estudio es conocer la incidencia real aproximada de las RAM hepatotóxicas en el área de influencia de nuestro hospital, mientras que la notificación voluntaria pretende detectar las RAM graves e infrecuentes en la población general.

La principal limitación de nuestro método es que no detecta las RAM hepáticas poco significativas clínicamente en los Servicios no diana y en la asistencia extrahospitalaria. Por el contrario, detecta todas las RAM hepatotóxicas de carácter grave-moderado que se producen en el medio que se implante y todas las generadas en los *servicios diana* sea cual sea su gravedad.

En conclusión, el método aplicado ha demostrado su validez para mejorar y aumentar la detección de RAM hepatotóxicas y podría generalizarse a otros tipos de RAM.