

EFFECTES INDESTITJABLES DELS MEDICAMENTS SOBRE EL FETGE  
DETECTATS DURANT 6 ANYS AMB EL SISTEMA DE NOTIFICACIÓ  
VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS.  
LA TARGETA GROGA.

Tesi presentada per Pilar Àvila Castells per a optar al títol  
de doctora en Medicina.

Unitat de Farmacologia Clínica  
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, novembre de 1990



La Dra Dolors Capellà Hereu, professora titular de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

**C E R T I F I C A:** que la present tesi doctoral, presentada per PILAR ÀVILA CASTELLS amb el títol "Efectes indesitjables dels medicaments sobre el fetge detectats durant 6 anys amb el sistema de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. La targeta groga", ha estat realitzada sota la meua direcció.

I per a que consti als efectes oportuns, signo el present certificat a Barcelona, a 30 de novembre de mil noucents noranta.



Dolors Capellà

"The power and the beauty of science do not rest upon infallibility, which it has not, but on corrigibility, without which it is nothing"

Howard E. Gruber

## AGRAÏMENTS

A la Dolors Capellà, directora d'aquesta tesi doctoral pel seu ajut, suggerències i sobretot paciència.

A tots els metges notificadors que, sense saber-ho, han fet possible l'elaboració d'aquesta tesi.

A les persones que treballen i han treballat als diferents Centres Regionals, per la seva col.laboració desinteressada.

A José Félix Ojalla, Cap de Servei de Farmacovigilància de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, pel seu suport no tan sols professional.

A Joan-Ramon Laporte que ha estat el meu mestre durant sis anys, i això no és poc! A ell li agraeixo la dedicació del seu temps, els comentaris, les modificacions i les discussions lingüístiques.

Al Dr Miquel Vilardell per aportar la seva visió clínica i poder esgarrapar sempre temps del seu temps.

A tots els companys i ex-companys del Departament, perquè la seva "psicoteràpia de recolzament" ha escurçat les hores d'insomni. Especialment al Víctor que ha hagut de suportar la meua difícil relació amb les "màquines", i al Josep M<sup>a</sup> Arnau per les "sessions clíniques" de les tardes d'estiu.

A la Carme i a la Pilar, per la transcripció del manuscrit i totes les llargues hores de feina, presses i papers.

Als meus amics i família que han sabut esperar i han entès que cada cosa té el seu temps.

I finalment al Piyush, per la seva complicitat tan especial.

## INDEX

1.- INTRODUCCIÓ	1
1.1.- El medicament i el seu entorn	2
1.2.- Els efectes indesitjables dels medicaments	8
1.2.1.- Conceptes generals i història	8
1.2.2.- Epidemiologia	14
1.2.3.- Terminologia útil en l'estudi dels EI dels medicaments	17
1.2.4.- Classificació i mecanismes de producció dels efectes indesitjables	24
1.2.5.- Clínica i diagnòstic dels efectes inde- sitjables dels medicaments	30
1.2.6.- La utilització d'algorítmes i taules de decisió en el diagnòstic dels EI	33
1.2.7.- Detecció dels efectes indesitjables dels medicaments	40
1.2.7.1.- Què és el que sabem i quins estudis ha seguit un fàrmac abans de la seva comercialització?	41
1.2.8.- La farmacovigilància	46
1.2.8.1.- Cartes a revistes mèdiques	51
1.2.8.2.- Anàlisi de les estadístiques vitals	52
1.2.8.3.- Notificació voluntària	53
1.2.8.4.- Estudis de cohorts	59

1.2.8.4.1.- Estudis de cohorts orientats al pacient	60
1.2.8.4.1.1.- La monitorització intensiva de pacients hospitalitzats	60
1.2.8.4.1.2.- El seguiment extrahospitalari de pacients	61
1.2.8.4.1.3.- "Record-linkage" o connexió d'informacions enregistrades	61
1.2.8.4.2.- Estudis de cohorts orientats al fàrmac	63
1.2.8.4.2.1.- Prescription event monitoring	63
1.2.8.5.- Estudis de casos i controls	65
1.2.9.- El Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS	66
1.2.10.- El Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV)	75
1.3.- Les reaccions adverses hepàtiques induïdes per fàrmacs	80
1.3.1.- Antecedents històrics	81
1.3.2.- Epidemiologia	83
1.3.3.- Mecanismes d'hepatotoxicitat	89
1.3.3.1.- Reaccions de tipus I o de toxicitat directa	90
1.3.3.2.- Reaccions de tipus II o idiosincràtiques	94

1.3.3.3.- Altres mecanismes	99
I.3.4.- Característiques clínico-patològiques	100
1.3.4.1.- Característiques de les lesions hepàtiques agudes	100
1.3.4.2.- Característiques de les lesions hepàtiques cròniques	105
1.3.4.3.- Característiques de les lesions hepàtiques vasculars	109
1.3.4.4.- Característiques dels tumors he- pàtics	112
1.3.5.- Característiques de les alteracions hepà- tiques produïdes per alguns grups de me- dicaments	114
1.3.5.1.- Anestèsics	114
1.3.5.2.- Antibiòtics	117
1.3.5.2.1.- Eritromicina	117
1.3.5.2.2.- Ketoconazol	119
1.3.5.2.3.- Sulfamides	121
1.3.5.2.4.- Tuberculostàtics	123
1.3.5.3.- Analgèsics no narcòtics i antiinfla- matoris no esteroïdals (AINE)	126
1.3.5.4.- Psicofàrmacs	130
1.3.5.4.1.- Hipnosedants	130
1.3.5.4.2.- Neuroleptics	131
1.3.5.4.3.- Antidepressius	133



1.3.6.- Aproximació al diagnòstic d'hepatotoxicitat	135
1.3.7.- Aproximació al tractament	142
2.- OBJECTIUS	144
3.- PACIENTS, MATERIAL I MÈTODES	148
3.1.- El programa de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments. La targeta groga	149
3.1.1.- Funcionament	149
3.1.2.- Metodologia	153
3.1.2.1.- Classificació de les reaccions adverses	154
3.1.2.2.- Classificació dels fàrmacs	155
3.1.2.3.- Classificació de les patologies	155
3.1.2.4.- Classificació de la gravetat	156
3.1.2.5.- Establiment de la relació de causalitat	157
3.1.2.5.1.- Seqüència cronològica	158
3.1.2.5.2.- Plausibilitat de l'episodi descrit	159
3.1.2.5.3.- Efecte de la retirada del fàrmac sospitós	160

3.1.2.5.4.- Efecte de la reexposició al fàr- mac sospitós	162
3.1.2.5.5.- Existència d'una causa alterna- tiva	162
3.1.3.- Generació de senyals	164
3.1.4.- Càlcul de la incidència de reaccions ad- verses	165
3.2.- Aplicació del programa de notificació volun- tària de reaccions adverses a medicaments a l'estudi de les RAH	167
3.2.1.- Població i temps de l'estudi	167
3.2.2.- Selecció de les notificacions de RAH	169
3.2.3.- Anàlisi i valoració de les RAH	172
3.2.3.1.- Definició del tipus de lesió hepà- tica	173
3.2.3.2.- Valoració de la gravetat	176
3.2.3.3.- Establiment de la relació de causa- lilitat	177
3.2.4.- Codificació i anàlisi de la informació	180
3.3.- Paràmetres estadístics utilitzats	181
3.4.- Recerca i perfils bibliogràfics	182
4.- RESULTATS	184
4.1.- Característiques generals de les notificacions	185
4.1.1.- Descripció de la població	196

4.1.2.- Gravetat dels episodis	196
4.1.2.1.- Principals característiques dels epìsodis de RAH mortals	212
4.1.3.- Grups farmacològics implicats en les RAH	217
4.2.- Patró clínic de les RAH	239
4.2.1.- Lesions agudes	240
4.2.1.1.- Hepatitis colestàsiques	245
4.2.1.2.- Hepatitis citolítiques	247
4.2.1.3.- Hepatitis mixtes	249
4.2.1.4.- Alteracions dels enzims hepàtics	250
4.2.2.- Hepatitis granulomatoses	253
4.2.3.- Lesions cròniques	254
4.2.4.- Lesions tumorals	255
4.2.5.- Lesions vasculars	257
4.2.6.- Altres lesions hepàtiques	257
4.3.- Descripció de les principals característiques dels fàrmacs implicats	258
4.3.1.- Antiinfecciosos i vacunes	258
4.3.1.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb les diferents sals i esters d'eritromicina	260
4.3.1.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb el cotrimoxazol	273
4.3.1.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb el ketoconazol	277

4.3.1.4.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els tuberculostàtics	284
4.3.1.5.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres antiinfecciosos i vacunes	296
4.3.2.- Fàrmacs actius sobre l'aparell cardío-vascular, sang i òrgans hematopoiètics	304
4.3.2.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la metildopa	304
4.3.2.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els diürètics	309
4.3.2.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs del grup de cardío-vascular	313
4.3.2.4.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els hipolipemians	317
4.3.2.5.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs del grup de sang i òrgans hematopoiètics	320
4.3.3.- Fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu	322
4.3.3.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els fàrmacs antiulcerosos	322
4.3.3.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la sulfasalazina	328
4.3.3.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els hipogluceMIants orals	331

4.3.4.- Fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori	333
4.3.5.- Fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor	337
4.3.5.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els analgèsics	339
4.3.5.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)	349
4.3.5.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els fàrmacs antigotosos	360
4.3.6.- Psicofàrmacs	364
4.3.6.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antipsicòtics	364
4.3.6.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els antidepressius tricíclics i similars	368
4.3.6.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els inhibidors de la monoaminoxidi- dasa (IMAO)	374
4.3.6.4.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb les benzodiazepines	377
4.3.7.- Aparell gènito-urinari i hormones sexuals	379
4.3.7.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els contraceptius orals	381
4.3.7.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres hormones sexuals	383

4.3.8.- Antiepilèptics	388
4.3.9.- Vitamines	397
4.3.10.- Anestèsics	400
4.3.11.- Altres	403
4.3.11.1.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la cianamida	403
4.3.11.2.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb la ciclosporina	406
4.3.11.3.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb els contrastos radiològics	407
4.3.11.4.- Quadres d'hepatotoxicitat relacionats amb altres fàrmacs	409
5.- DISCUSSIÓ	414
5.1.- El sistema de notificació voluntària de reac- cions adverses a medicaments en l'estudi de les RAH	415
5.1.1.- La infranotificació	416
5.1.2.- La detecció de les RAH	419
5.1.3.- El diagnòstic de les RAH	423
5.2.- Característiques de les RAH	430
5.2.1.- Freqüència	431
5.2.2.- Descripció de la població	432
5.2.3.- Gravetat de les RAH	435
5.2.4.- Grups farmacològics implicats	439
5.3.- Patró clínic de les RAH	443

5.3.1.- Lesions agudes	443
5.3.2.- Hepatitis granulomatoses	450
5.3.3.- Lesions cròniques	450
5.3.4.- Lesions tumorals	451
5.3.5.- Lesions vasculars	452
5.4.- Hepatotoxicitat pels diferents grups farmacològics	453
5.4.1.- Fàrmacs reconeguts hepatotòxics que no aporten cap novetat però amplien les sèries ja descrites	453
5.4.1.1.- Antiinfecciosos i vacunes	453
5.4.1.2.- Fàrmacs actius sobre l'aparell cardio-vascular, sang i òrgans hematopoiètics	456
5.4.1.3.- Fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu	457
5.4.1.4.- Fàrmacs actius sobre l'aparell locomotor	458
5.4.1.5.- Psicofàrmacs	459
5.4.1.6.- Aparell gènito-urinari i hormones sexuals	459
5.4.1.7.- Antiepilèptics	461
5.4.1.8.- Anestèsics	461
5.4.1.9.- Altres fàrmacs	462
5.4.2.- Noves aportacions de l'estudi	462
5.4.2.1.- Antiinfecciosos i vacunes	465
5.4.2.1.1.- Hepatotoxicitat relacionada amb les diferents sals i esters d'eritromicina	465

5.4.2.1.2.- Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de ketoconazol	468
5.4.2.1.3.- Hepatotoxicitat relacionada amb altres antibiòtics i vacunes	470
5.4.2.2.- Fàrmacs actius sobre l'aparell cardio-vascular, sang i òrgans hemato- poiètics	471
5.4.2.3.- Antihistamínics H <sub>1</sub>	472
5.4.2.4.- Teofil·lina	473
5.4.2.5.- Analgèsics no narcòtics i antiin- flamatoris no esteroïdals (AINE)	474
5.4.2.5.1.- Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de piroxicam	474
5.4.2.5.2.- Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de glafenina	475
5.4.2.5.3.- Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de bendazac	478
5.4.2.5.4.- Hepatotoxicitat relacionada amb l'ús de triflusal	479
6.- CONCLUSIONS	482
7.- BIBLIOGRAFIA	487
ANNEX 1.- La targeta groga	546



ANNEX 2.- Protocol de seguiment de les reaccions  
adverses hepàtiques

548

## 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. EL MEDICAMENT I EL SEU ENTORN

El fenòmen que Modell va anomenar "explosió farmacològica" ja estava en marxa l'any 1935: Domagk (premi Nobel de Medicina l'any 1939) descobria les propietats antimicrobianes del prontosil i un parell d'anys més tard s'obtenia a França la sulfanilàmida, part activa de la molècula del colorant roig, de la que posteriorment en derivarien alguns medicaments que han tingut molt d'impacte en la terapèutica moderna: altres sulfamides, les sulfonilurees i els diürètics tiazídics.

Tot i que la penicil·lina va ser identificada per Fleming l'any 1928, no va ser introduïda en terapèutica fins a l'any 1941. La tetraciclina, utilitzada per primer cop l'any 1953, va ser el primer antibiòtic del que se'n va conèixer la fórmula química abans que el mateix producte.

L'any 1950 l'explosió farmacològica ja estava en ple desenvolupament: entre els anys 1945 a 1955 es varen descobrir els corticoides, anti-histamínics, antidepressius, diürètics, antiepilèptics i molts altres productes. Així, el nombre de noves patents de productes químicofarmacèutics, que va ser d'un centenar en els períodes compresos entre 1916-1920 i 1921-1925, va passar a ser de més de cinc-cents en el període 1941-1945, gairebé quatre mil en el període 1956-1960 i al voltant de set mil en el quinquenni que comprèn des de 1961 a 1965 (Lapor

te i Capellà, 1987).

Malgrat això, l'explosió farmacològica fou un procés autolimitat si es considera que el nombre de noves entitats químiques (nous productes que no havien estat prèviament administrats a l'espècie humana amb finalitats terapèutiques) aprovades per la Food and Drug Administration (FDA) nord-americana era d'una mitjana anual de 58,6 en el període que comprèn des de l'any 1951 al 1960, xifra que va minvar a 21,1 en el següent decenni i a 14,8 en el que va de 1971 a 1980, anys en què s'apliquen mesures reguladores més estrictes als Estats Units (Reekie i Weber, 1979; Wardell et al., 1982; Wardell, 1978).

Amb aquest progressiu desenvolupament de la farmacologia i els seus èxits sobre una àmplia varietat de malalties o agents morbosos, sembla haver-se instal·lat en la població la creença que el fàrmac ho pot tot, que tot trastorn o alteració de la salut té el seu immediat i segur alleujament en l'extens i eficaç arsenal fàrmaco-terapèutic. Això està lluny de la realitat, fet que per ell mateix no resta valor als decisius avenços de la terapèutica farmacològica.

Malgrat tot, tan ingènua i excessiva fe de la societat actual en el poder quasi omnipotent del fàrmac en bona manera contribueix a la creixent demanda de remeis farmacològics per a qualsevol tipus de trastorn, per banal, autolimitat o intrascendent que sigui, i ens si

tua davant la possible eclosió d'una segona revolució terapèutica.

Els avenços de la biologia molecular, la bioquímica i la genètica permeten un millor coneixement dels mecanismes de la immunitat que alhora serveixen de base per al planteig de nous tipus de tractaments experimentals.

El fàrmac ha esdevingut en l'actualitat un objecte de producció industrial i no és fàcil establir un balanç objectiu dels avantatges i inconvenients que tot això comporta.

De la major accessibilitat al seu ús per part de tota la població se'n deriven una millora en l'assistència mèdica i en la qualitat de vida, un augment de les expectatives de vida, i en definitiva, uns notables beneficis econòmics per a la societat (disminució de l'absentisme laboral, escurçament de l'estada hospitalària, etc.). Sembla evident que la disminució de les despeses, directes i indirectes, provocades per malalties és molt superior al cost de les inversions realitzades en l'obtenció dels medicaments corresponents i al seu preu real.

D'altra banda, però, el fàrmac s'ha vist incorporat a la dinàmica de la societat de consum, i per tant subjecte a les mateixes tensions, interessos econòmics i dura competència de qualsevol sector del mercat, i s'ha oblidat en certa mesura la seva principal finalitat en la

prevenció o diagnòstic de malalties o en la restauració de la salut de la població.

Espanya és el setè mercat mundial en xifres absolutes, després d'Estats Units, Japó, la Unió Soviètica, la República Federal d'Alemanya, França i Itàlia, amb una despesa anual l'any 1985 superior als 200.000 milions de pessetes (Laporte i Capellà, 1987).

La demanda social de nous preparats farmacològics, així com el seu ús, no estan sempre degudament i suficient justificats, tenint en compte que de vegades hom busca en la terapèutica farmacològica una solució a problemes que no haurien arribat a ser-ho amb uns hàbits higiènic-dietètics adequats i en definitiva amb unes formes de vida menys nocives per a la salut.

La introducció en el mercat farmacèutic de noves substàncies terapèutiques i la seva utilització posterior poden no obeir tan sols a necessitats objectivament ponderades i avaluades sinó veure's subordinades al que la societat, o determinats sectors de la societat, esperen. La indústria farmacèutica es troba doncs davant l'aparent contradicció entre cobrir les necessitats sanitàries reals de la població o bé assegurar l'expansió del mercat.

Els medicaments poden actuar com a indicadors de la prevalença de problemes mèdics ja que són utilitzats en gairebé totes les discipli

nes mèdiques i en una àmplia varietat de situacions. Aquesta utilització tan extensa afavoreix que de vegades l'ús sigui incorrecte (excessiu, insuficient, inadequat o de complaença), amb les conseqüències que això representa en termes de costos i iatrogènia. A més, els medicaments resumeixen l'actitud i les expectatives dels metges en relació a la malaltia i han esdevingut un tret cultural amb implicacions que ultrapassen l'activitat pròpiament terapèutica.

D'aquesta manera els medicaments, a més de constituir per ells mateixos un objecte d'estudi, poden contribuir a caracteritzar el sistema sanitari. Si s'estudia tot el procés que segueixen els fàrmacs des que són investigats, desenvolupats, promoguts i utilitzats, es veu com constitueixen uns bons indicadors per conèixer el "metabolisme" del propi sistema sanitari o el que s'ha anomenat "farmacocinètica en la comunitat" (Baksaas i Lunde, 1981).

La investigació en farmacologia clínica ha demostrat que l'òptima utilització dels fàrmacs pot millorar de manera espectacular el curs de moltes malalties (Lunde, 1982). Malgrat que els medicaments per ells mateixos no són suficients per a garantir una assistència sanitària adequada, juguen un paper important en la protecció, manteniment i recuperació de la salut de la població. D'altra banda, tampoc són emprats amb profit de tot el seu potencial, tant en termes d'eficàcia com de seguretat.

L'any 1977, un Informe Tècnic de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) afirmava:

"...encara que els medicaments per ells mateixos no són suficients per a donar una bona assistència de salut, la seva funció és molt important com a mitjà per a protegir-la, mantenir-la, i restaurar-la. En els darrers anys s'ha produït un extraordinari augment en el nombre de productes farmacèutics comercialitzats sense que s'hagi observat una milloria proporcional en l'estat de salut general." (Informe Tècnic OMS, 1977).

Així, la circulació d'un nombre il·limitat de preparats farmacològics en una comunitat no s'acompanya, com alguns autors assenyalen, d'un augment il·limitat de l'estat de la salut d'aquesta comunitat i menys encara d'un increment de l'eficiència i de les possibilitats del seu sistema sanitari sinó que, al contrari, pot crear confusió a tots els nivells de la cadena terapèutica si aquests medicaments no s'utilitzen apropiadament (Tognoni, 1982; Lunde, 1980). A més, tots els preparats amb activitat farmacològica potencial estan provistos de riscos. Aquests es poden minimitzar d'una banda amb el seu coneixement o sospita i d'altra banda amb un ús racional dels medicaments.



## 1.2. ELS EFECTES INDESIDJABLES DELS MEDICAMENTS

### 1.2.1. Conceptes generals i història

En el seu Informe Tècnic número 722, l'OMS defineix el medicament com "qualsevol substància continguda en un producte farmacèutic que s'utilitzi per a modificar o explorar sistemes fisiològics o estats patològics en benefici de la persona a la qual s'administra" (Informe Tècnic OMS, 1985).

Ja amb anterioritat havien aparegut varies aproximacions a la definició d'aquest terme, com per exemple la de substància capaç de potenciar, antagonitzar o modificar reaccions fisiològiques o bé la de substància química administrada amb motius terapèutics (Crossland, 1980). L'ús dels medicaments és tan antic com la humanitat, i probablement va començar quan l'home va utilitzar per primera vegada un extracte vegetal per a guarir o alleujar símptomes morbosos. De fet, tots els pobles primitius van utilitzar remeis en el tractament dels seus malalts com en queda constància en les tauletes sumèries de Nippur i cuneiformes d'Assur, en els papirus egipcis, textos vèdics de l'antiga Índia, en els primers testimonis de les dinasties Shang, Chen, Ts'in i Han de la Xina Antiga i en l'Antic Testament entre altres (Albarracín, 1987).

Així mateix, el concepte d'efecte indesitjable o nociu d'un preparat o substància química es remonta als antics pobladors de la terra. Remei-verí s'emparenten en la ment de l'home primitiu com a conjur beneficiós i beuratge nociu primer i com a pures fórmules verbals després, adés beneficioses, adés perniciososes. Sorgeix una visió màgica del binomi remei-verí i d'aquí evolucionarà la idea d'una matèria més o menys inactiva, activa o neutra, capaç segons els casos i circumstàncies d'afavorir o perjudicar. D'aquesta manera el Shen Nung Pen-Ts'ao King de l'Antiga Xina classifica l'activitat de les drogues en tòniques, efectives o tòxiques. Els conceptes remei i veri coincideixen de nou amb l'aparició ulterior a la Grècia clàssica i a Roma de mots com phármakon i iós; medicamen o medicamentum i venenum i virus que només amb qualificatius associats (calmant, excel·lent, mortal, etc.) s'utilitzen per a designar un agent beneficiós o perjudicial. Segons els escrits hipocràtics, un medicament és "tota aquella substància que altera l'organisme amb intensitat intermèdia entre l'aliment i el veri" (Lain Entralgo, 1981). Es manté doncs una interpretació entre empírica i màgica de l'acció dels medicaments en el cos humà. Segons Liddell i Scott, prestigiosos lexicògrafs, la paraula phármakon significaria "un medicament, tan curatiu com nociu; remei curatiu o medecina; potió o filtre màgic; veri; lleixiu per a la bugada" (Crossland, 1980).

Ja més endavant Paracels (1493-1541) en el seu llibre "De causis morborum invisilium" escriu:

"...un metge que posseeix un bon medicament pot fer-ne un bon ús o un mal ús. Pot alleujar el sofriment d'un malalt i també pot matar-lo... ja que la medecina que serveix per a la salut pot així mateix servir per a la mort" (Paracels, 1984).

L'any 1785 William Withering, un dels pares de la terapèutica moderna, realitza una descripció molt encertada dels efectes tòxics de la digital en el seu treball "An account of the Foxglove":

"Si s'administra la digital a dosis molt elevades i repetides, produeix malestar, vòmits, diarrees, vertigen i visió borrosa i els objectes apareixen verds i grocs. L'excreció urinària està augmentada, amb necessitat freqüent d'expulsar-la i, en ocasions, amb incapacitat per retenir-la. El pols és lent, fins i tot de 35 pulsacions per minut. Apareixen, finalment, sudoracions fredes, convulsions, síncope i la mort" (López Piñero, 1973).

De fet, a partir del segle XVIII i sobretot més endavant amb la consolidació de la farmacologia experimental, la descripció d'efectes indesitjables (EI) per medicaments es va succeint de manera continuada però alhora anecdòtica: intoxicació per derivats mercurials, morts sobtades per l'anestèsic cloroform, icterícia per arsenicals en el tractament de la sífilis, enverinament pel dietilenglicol utilitzat com a excipient en un xarop de sulfanilàmida, etc (Davies, 1985).

No és fins l'any 1952 que es fa palesa la necessitat de recopilar els .  
Els coneguts o sospitats dels fàrmacs, i això pren forma en l'edició  
del primer llibre sobre reaccions adverses o "Side effects of drugs"  
(Meyler, 1952), que amb el temps i l'aparició de noves edicions ha  
arribat a constituir un dels tractats clàssics en aquesta àrea de la  
farmacologia clínica.

Però la referència obligada i fita que representa l'origen de tota la  
legislació i l'interès existent en la seguretat dels medicaments, ai-  
xí com la metodologia específica destinada a valorar-la, és l'anome-  
nat "desastre de la talidomida". La focomèlia o extremitats de foca  
és una malformació congènita consistent en l'absència de braços i ca-  
mes, i en la substitució d'aquests per unes mans i peus rudimentaris  
directament units al tronc.

La focomèlia era -i és de nou- una malformació extremadament poc fre-  
qüent. S'havien descrit casos aïllats entre els anys 1949 i 1959 en  
algunes clíniques pediàtriques de la República Federal Alemanya. De  
sobte va augmentar la seva incidència: l'any 1959 es varen detectar  
17 casos, 124 l'any 1960 i 477 l'any 1961, tots ells a la República  
Federal Alemanya. Estudiant els casos de manera retrospectiva, un gi-  
necòleg d'aquest país, el doctor Wikund Lenz, va trobar que el 20%  
de les seves pacients que havien donat a llum nens amb focomèlia refe-  
rien la ingesta de Contergan® durant els primers mesos de l'embaràs.  
Lenz exposà la seva sospita respecte a la relació entre la presa

d'aquest preparat i l'aparició de focomèlia en una reunió de pediatres a Kassel el novembre de 1961, evitant fer esment del nom del fàrmac. Aviat començà a rebre cartes en les quals altres metges preguntaven si el Contergan® era el medicament implicat, doncs havien vist casos amb les mateixes característiques. Uns dies més tard ja es coneixia entre els metges que aquest era el fàrmac sospitós (Tauszig, 1962).

La talidomida (Contergan®, Distaval®, Kevadon®, Softenon®, Talimol®) es va comercialitzar l'any 1956 a la República Federal Alemanya i l'any 1958 al Regne Unit. Inicialment es va utilitzar per al tractament dels vòmits en la dona gestant i després com a hipnosedant també en aquest grup de població. La seva popularitat va anar creixent i fins i tot es podia trobar en preparats d'ús pediàtric i en combinació amb analgèsics, antipirètics i antitussígens.

Després de la seva retirada del mercat l'any 1961, a la República Federal Alemanya, es va calcular que el nombre de nens amb focomèlia atribuïda a l'ús matern de talidomida durant l'embaràs era d'uns 10.000, la meitat dels quals van sobreviure. Al Regne Unit les xifres van ser de 500 i 275 respectivament (Laurence, 1966). En l'actualitat encara es disposa de la talidomida a alguns països per al tractament de l'eritema nodós d'origen leprós. Però aquesta història, que conmové la comunitat mèdica i l'opinió pública en general, no fou la primera epidèmia de iatrogènia ni possiblement sigui la darrera.

De fet, amb posterioritat s'han identificat altres episodis greus que en alguns casos han motivat la retirada de la circulació del fàrmac implicat, per exemple l'hepatitis crònica activa per oxifenisatina, la peritonitis esclerosant i la síndrome òculo-muco-cutània per pragtolol, la insuficiència hepàtica en vells per benoxaprofè i la síndrome mielo-òptica subaguda per clioquinol.

L'afer de la talidomida posà de manifest la necessitat dels estudis preclínic i toxicològics abans d'introduir una nova molècula en terapèutica, així com del seguiment posterior al llarg del seu temps de permanència en el mercat farmacèutic. Molts països van instaurar centres de referència -com per exemple el "Committee on Safety of Drugs" britànic creat l'any 1964- i sistemes nacionals i internacionals de farmacovigilància -per exemple el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS creat l'any 1968- en un intent de detectar de manera sistemàtica i precoç els E1 nous dels medicaments i evitar d'aquesta manera una altra tragèdia com la de la talidomida. Van aparèixer publicacions i revistes mèdiques dedicades a la descripció de possibles noves reaccions adverses (per exemple l'Adverse Drug Reaction Bulletin anglès l'any 1966). Es va anar abandonant la concepció que els fàrmacs són totalment segurs i en l'actualitat s'accepta que no hi ha cap medicament actiu exempt de toxicitat (Laporte i Capellà, 1985).

### 1.2.2. Epidemiologia

L'estimació de la freqüència de les reaccions adverses varia molt segons els autors en funció de la metodologia aplicada, el diagnòstic de reacció adversa, el fàrmac o grup farmacològic considerat la situació o àmbit en què s'ha estudiat, les característiques de la població i els hàbits de prescripció dels metges de la comunitat (Davies, 1985).

A tot això s'hi afegeix la dificultat que comporta la seva detecció, diagnòstic i verificació. Per tant, les xifres d'incidència i prevalença que es coneixen són tan sols la part visible de l'iceberg.

Es calcula que entre un 3 i un 6% dels ingressos hospitalaris podrien ser deguts a EI, bé que alguns autors donen xifres més elevades (George i Kingscombe, 1980). La major part dels estudis realitzats en pacients hospitalitzats en sales de medicina refereixen una incidència que oscil·la entre un 10% i un 20% (Karch i Lasagna, 1975; Arnau et al., 1984; Díez Jarilla et al., 1986). Malgrat que les dades procedents d'estudis fets en atenció primària són escasses, alguns autors assenyalen que un 2,5% de les consultes ateses són degudes a reaccions adverses i que un 40% dels pacients presenten EI produïts pels fàrmacs que se'ls ha prescrit (Marty, 1979). Si es té en compte que la major part del consum de medicaments té lloc fora de l'hospital, seria de gran utilitat obtenir més dades en aquest àmbit per tal

de poder disposar d'una visió més real de la magnitud del problema.

En general, els EI produïts pels medicaments són lleus o de gravetat moderada, però en ocasions poden produir la mort (necrosi hepàtica massiva, anèmia aplàstica, síndrome de Lyell) o ser responsables d'alteracions irreversibles (malformacions congènites, sordesa). Alguns autors assignen una letalitat del voltant del 0,1% a les reaccions adverses produïdes en pacients hospitalitzats (Caranassos et al., 1976; Porter i Jick, 1977).

Diferents factors poden influir en la freqüència d'aparició dels EI. Poden ser fisiològics o bé patològics, a més dels condicionants del medi ambient i socio-culturals, per altra banda importants en l'estudi dels efectes adversos hepàtics (Capellà i Laporte, 1989).

Entre els factors fisiològics cal destacar l'edat. L'embrió i el fetus, el nadó i l'ancià presenten una major susceptibilitat de patir reaccions adverses -en els primers grups degut a una immaduresa dels sistemes fisiològics i en el darrer cas per les pròpies modificacions que s'associen al procés de l'envelliment. Així per exemple, els pacients d'edat avançada mostren un major risc de presentar hemorràgies associades a l'ús d'heparina, hipopotassèmia per diürètics o hipotensió ortostàtica per antihipertensius (Davies, 1985). D'altra banda, els nens i adolescents presenten amb més freqüència efectes extrapiramidals per ortopramides. Així mateix, els nens de menys de 12 anys



i els fills de mares que han pres tetraciclines durant la gestació poden presentar afectació del desenvolupament ossi, tinció de les peces dentàries i hipoplàsia de l'esmalt.

També s'han detectat diferències intersexuals no tan sols en la incidència de reaccions adverses -que probablement es podrien explicar pel consum més elevat de fàrmacs en el grup de les dones- sinó també en la susceptibilitat intrínseca. Sembla que les dones són més susceptibles que els homes de presentar complicacions hemorràgiques per anticoagulants orals i per heparina (Arboix et al, 1984), així com de presentar algunes discràsies hemàtiques per cloramfenicol i lupus eritematós per fàrmacs (Davies, 1985).

Altres factors com la raça, els antígens d'histocompatibilitat (HLA) i certes característiques genètiques també poden influir en l'aparició d'efectes indesitjables. Cada dia es concedeix un paper més gran a la naturalesa del fenotip acetilador i hidroxilador de fàrmacs de l'individu que rep un medicament per a determinar la seva susceptibilitat de presentar EI (Horai i Ishizaki, 1987; Horai i Ishizaki, 1988).

La presència d'alguns estats patològics com la insuficiència renal, hepàtica o cardíaca o bé alguns trastorns endocrins, pot alterar els efectes dels fàrmacs en l'organisme i fer variar la incidència de reaccions adverses.

Sembla que la polimediació també pot afavorir l'aparició d'EI, així com d'interaccions entre els diferents fàrmacs consumits, i que a més a més pot fer difícil esbrinar quin ha estat el preparat causant de la reacció.

### 1.2.3. Terminologia útil en l'estudi dels EI dels medicaments

L'OMS defineix una reacció adversa produïda per un medicament com "qualsevol efecte perjudicial o no desitjat, que es presenta amb l'administració de les dosis normalment utilitzades en l'espècie humana per a la profilaxi, diagnòstic o tractament d'una malaltia" (Informe Tècnic OMS, 1972).

Aquesta definició presenta dos aspectes a tenir en compte: d'una banda diferencia l'efecte desitjat o terapèutic de l'efecte no buscat, i d'altra banda també diferencia aquest darrer dels efectes tòxics produïts per sobredosificació. Per tant les intoxicacions absolutes queden excloses per la definició i no són considerades com a reaccions adverses.

Els termes "reacció adversa", "efecte indesitjable" i "malaltia iatrogènica" es consideren equivalents i responen a la definició enunciativa anteriorment. Sovint s'utilitzen altres termes, no total

ment equivalents, com "efectes secundaris", "reaccions lesives", i "reaccions indesitjables" entre altres, que poden induir a confusió.

Es parla de sobredosi relativa quan un fàrmac s'administra a les dosis habituals i malgrat això es troba, per motius farmacocinètics, en concentracions plasmàtiques superiors a les esperades. Per exemple, la major incidència de sordesa en pacients amb insuficiència renal tractats amb aminoglucòsids seria deguda a una sobredosi relativa.

Els efectes col.laterals són aquells inherents a la pròpia acció farmacològica del medicament però l'aparició dels quals resulta indesitjable en un moment determinat de la seva aplicació. Així, l'acció farmacològica d'un preparat pot donar lloc a efectes desitjables - i per tant buscats - i a altres indesitjables. Un exemple serien les alteracions de l'equilibri hidro-electrolític associades a l'ús de corticoides o els efectes anticolinèrgics de l'atropina.

Els efectes secundaris, en canvi, no són deguts a l'acció farmacològica principal, sinó a la conseqüència del seu efecte desitjat. Seria el cas de la disbacteriosi que es produeix amb l'administració d'alguns antibiòtics d'ampli espectre.

S'ha definit el terme idiosincràsia com a "una característica pròpia de l'individu; susceptibilitat característica; excentricitat" (Goldstein et al., 1978). S'utilitza quan després de l'administració

d'una dosi efectiva comú, les respostes observades són qualitativa-ment diferents a les normals. Aquest terme s'ha utilitzat en farmacologia per descriure reaccions peculiars a un fàrmac i en realitat no és molt precis. Alguns autors la defineixen com a una reacció anormal a un fàrmac determinada genèticament. Però la seva comprensió requereix el coneixement del mecanisme pel qual l'efecte habitual no té lloc o es veu alterat, el coneixement de les alteracions bioquímiques que constitueixen l'expressió fenotípica del defecte genètic i també del patró hereditari del genotip. En aquest treball a aquest tipus de reacció la considerarem dins de la "idiosincràsia metabòlica" per a diferenciar-la de la "idiosincràsia immunoal·lèrgica".

Les reaccions d'idiosincràsia metabòlica es defineixen com a una especial susceptibilitat a un preparat determinat motivada per la singular estructura d'algun sistema enzimàtic (fenomen de base genètica degut al polimorfisme genètic) o bé per altres causes (depleció de glutatió o inducció del citocrom P-450 per altres substàncies, etc.). Un exemple d'aquest tipus de reacció seria l'apnea per succinilcolina.

Les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica o d'idiosincràsia immunoal·lèrgica tenen lloc després d'una sensibilització prèvia i es produeixen per mediació d'algun mecanisme de tipus immunitari. Són reaccions d'intensitat no relacionada amb la dosi administrada i es classifiquen en quatre grups segons els criteris de Gell i Coombs

(vegeu l'apartat sobre els mecanismes de producció dels EI). Pertanyen a aquest tipus les reaccions anafilàctiques per penicil·lina i la febre farmacològica entre altres.

La tolerància és el fenomen pel qual, en cas d'administració repetida, continuada o crònica d'un fàrmac sempre a la mateixa dosi, disminueix progressivament la intensitat dels seus efectes. També pot definir-se com aquell fenomen pel qual en l'administració repetida, continuada o crònica d'un fàrmac, cal anar augmentant progressivament la dosi per tal de mantenir uns efectes d'igual intensitat. La tolerància pot aparèixer tant per als efectes desitjats com per als indesitjats.

La farmacovigilància -"monitorització", seguiment o avaluació dels medicaments després de la seva comercialització- s'ha definit com el conjunt d'activitats que tenen per objecte "la identificació i valoració dels efectes de l'ús, agut i crònic, dels tractaments farmacològics, en el conjunt de la població o en subgrups de malalts exposats a tractaments específics" (Laporte i Tognoni, 1983). Per definició, doncs, la farmacovigilància inclou l'estudi tant dels efectes desitjables com dels indesitjables.

Els seus objectius es poden resumir en els següents punts:

a) la identificació, el més aviat possible, de les reaccions ad-

verses no descrites prèviament o desconegudes;

b) la quantificació del risc d'aparició d'aquests efectes associats a l'ús de determinats fàrmacs;

c) la determinació dels factors predisposants o precipitants;

d) la informació a professionals sobre tot allò que es detecta, i

e) la presa de mesures reguladores i administratives en els casos en què calgui (Laporte i Capellà, 1987).

Per a dur a terme l'estudi de l'ús de medicaments i dels seus efectes, en farmacovigilància s'usen diferents mètodes que es descriuen a l'apartat 1.2.8.

Els estudis d'utilització de medicaments (EUM) varen ser definits per l'OMS com aquells que tracten de "la comercialització, distribució, prescripció i ús dels medicaments en una societat, amb èmfasi especial sobre les conseqüències mèdiques, socials i econòmiques resultants" (Informe Tècnic OMS, 1977).

Els EUM poden ser qualitatiu (estudis sobre l'oferta de medicaments i el seu valor intrínsec, valoració dels hàbits de prescripció en relació amb el diagnòstic, etc.), o bé quantitatiu (estudi de les

tendències comparades del consum de diferents preparats en una mateixa població o en diverses regions, etc.).

Segons l'OMS, la finalitat dels EUM és "donar una expressió quantitativa de la situació actual, l'evolució probable i els perfils cronològics. Aquestes dades es podran emprar després per a (Informe Tècnic OMS, 1977):

- a) determinar els efectes de les mesures normatives i d'informació, de la política de preus, etc.;
- b) identificar les àrees de la farmacoteràpia que seran objecte de noves investigacions sobre l'eficàcia i la innocuïtat, absolutes i relatives;
- c) facilitar el càlcul de la relació benefici/risc i cost/eficàcia, i
- d) assenyalar, després d'una avaluació correcta, tota utilització excessiva, insuficient o abusiva de determinats medicaments o grups terapèutics.

La dosi diària definida (DDD) és la unitat quantitativa de comparació internacional en els EUM, establerta pel Drug Utilization Research Group de la Oficina Regional Europea de l'OMS (Lunde et al, 1979).

Correspon a la dosi diària mitjana del fàrmac en la seva principal indicació. El seu valor s'estableix de manera arbitrària en funció de les recomanacions del laboratori, llibres de text i experiència acumulada amb cada preparat.

El nombre de DDDs consumides s'obté del càlcul següent:

$$\text{DDD/1.000 hab/dia} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ unitats venudes}}{\text{durant un any en mg}} \times \frac{1.000 \text{ hab}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ dies} \times \text{n}^{\circ} \text{ d'habitants}}$$

Expressada per 1.000 habitants i dia, proporciona una estimació del nombre de pacients tractats amb un fàrmac determinat. Aquesta unitat permet establir comparacions entre diferents països o períodes de temps, independentment de les variacions en el preu i en la composició de les especialitats farmacèutiques, però acceptant que els fàrmacs estudiats s'utilitzen en les mateixes indicacions i dosis.

L'eficàcia d'un fàrmac es defineix com a la capacitat que un fàrmac té de produir l'efecte per al qual ha estat administrat en una proporció significativa de malalts. Ha de ser documentada segons el mètode científic. L'eficàcia farmacològica (per exemple un efecte hipoglucemiant, o bé un efecte hipolipemiant) no equival sempre a



L'eficàcia terapèutica (per exemple disminució de la mortalitat i de la morbiditat, augment de la qualitat de vida). L'eficàcia d'un fàrmac es mesura segons la seva capacitat de produir un efecte terapèutic.

L'OMS defineix la relació benefici/risc com a "un mitjà per a expressar un judici referent al paper d'un fàrmac en la pràctica mèdica, basat en dades sobre eficàcia i seguretat, junt amb consideracions sobre la malaltia en què és emprat. Aquest concepte pot ser aplicat bé a un sol fàrmac, o bé en la comparació de dos o més fàrmacs que s'utilitzin per a la mateixa indicació".

S'entén per epidemiologia dels medicaments l'aplicació del mètode i de les tècniques epidemiològiques a l'estudi de l'ús dels medicaments en una comunitat i dels seus efectes, tant beneficiosos com adversos (Laporte i Tognoni, 1983).

#### 1.2.4. Classificació i mecanismes de producció dels efectes indesitjables

Malgrat que presenta alguns inconvenients derivats del desconeixement de totes les propietats del fàrmac administrat així com dels mecanismes de producció de certs efectes indesitjables, la classificació pro

posada per Rawlins i Thompson és la més acceptada en l'actualitat (Rawlins i Thompson, 1985). Segons aquests autors, les reaccions adverses es podrien dividir en dos tipus:

- a) les que són efectes farmacològics normals però augmentats (tipus A o "augmented"), i
- b) les que són efectes anòmals o inesperats si es pren en consideració la farmacologia del medicament implicat (tipus B o "bizarre"). (Vegeu la taula 1).

Les reaccions de tipus A serien el resultat d'una acció i un efecte farmacològic exagerats, però d'altra banda esperables, d'un fàrmac administrat a les dosis terapèutiques habituals. Alguns exemples són la bradicàrdia produïda pels bloquejadors B-adrenèrgics, la hipoglucèmia per insulina o l'hemorràgia gastrointestinal per antiinflamatoris no esteroïdals. Es tracta de quadres previsible si es coneixen les propietats farmacològiques del fàrmac administrat. Generalment depenen de la dosi i malgrat que la seva incidència i morbiditat siguin relativament elevades, la seva letalitat és baixa. Poden ser degudes a un efecte terapèutic excessiu, ser efectes col·laterals o secundaris, o bé consistir en una toxicitat específica d'òrgan, degut a canvis de caràcter farmacèutic (alteracions de les característiques galèniques), farmacocinètic (modificacions de l'absorció, distribució, metabolisme i eliminació del preparat) o bé farmacodinàmic (per

Taula 1.- Classificació de les reaccions adverses segons Rawlins i Thompson (Rawlins i Thompson, 1985).

	Tipus A ("augmented")	Tipus B ("bizarre")
Mecanisme	conegut	desconegut
Predicció	si	no
Relació amb la dosi	si	no
Morbilitat	elevada	baixa
Mortalitat	baixa	elevada
Tractament	ajustar la dosi	retirada fàrmac

alteracions en el nombre de receptors o en la seva afinitat).

Les reaccions de tipus B són efectes anòmals que no són d'esperar a partir de les propietats farmacològiques d'un medicament, sempre administrat a les dosis terapèutiques habituals i en pacients que no presentin alteracions farmacocinètiques. La hipertèrmia maligna per anestèsics i les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica pertanyen a aquest grup. En general, es tracta de quadres imprevisibles que no es detecten en les proves toxicològiques preclíniques en animals d'experimentació. Presenten una incidència i morbiditat baixes, però la seva letalitat acostuma a ser elevada.

Poden produir-se, igual que les de tipus A, per causes farmacèutiques, farmacocinètiques o bé farmacodinàmiques.

Les reaccions de tipus B poden subdividir-se en idiosincràtiques metabòliques i immunoal·lèrgiques. Les primeres sovint són degudes a alteracions del metabolisme de base genètica (per exemple per disminució de la quantitat de determinats enzims). Un exemple típic seria la producció d'anèmia hemolítica en pacients amb dèficit de l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa tractats amb antipalúdics.

Les reaccions immunoal·lèrgiques o d'hipersensibilitat són sempre secundàries a la formació d'anticossos pel sistema immunitari. Les molècules de pes molecular elevat (per exemple el dextrans) poden de

sencadenar la reacció immunològica per elles mateixes, però la majoria dels fàrmacs ho fan a través de la formació de complexos immunogènics. Clàssicament, aquestes reaccions es divideixen en quatre tipus seguint la classificació de Coombs i Gell (Coombs i Gell, 1975):

- a) Tipus I o reacció anafilàctica.- L'antigen reacciona amb un anticòs (IgE) unit a la superfície dels mastòcits i basòfils, produint-se l'alliberació de mediadors químics intracel·lulars que donaran lloc a una vasodilatació capil·lar, exsudació de líquids i proteïnes i espasme del múscul llis. Clínicament es tradueix per broncoespasme, edema angioneuròtic, xoc anafilàctic i erupcions cutànies entre altres manifestacions.
  
- b) Tipus II o reacció citotòxica.- L'antigen s'uneix a la superfície de determinades cèl·lules (glòbuls roigs i altres cèl·lules sanguínies, endoteli vascular) i l'anticòs (IgM o IgG) provoca la seva destrucció en reaccionar amb l'antigen. L'expressió clínica pot incloure l'aparició d'anèmia hemolítica, púrpura trombocitopènica, leucopènia, vasculitis i agranulocitosi.
  
- c) Tipus III o reacció per immunocomplexos.- Són reaccions produïdes per immunocomplexos circulants. L'anticòs és una IgG o IgM. La reacció té lloc quan els antigens romanen en la circulació durant un temps prolongat, permetent la formació de complexos immunogènics que fixen el complement i es dipositen a nivell dels vasos sangui

nis o bé en els espais extracapil·lars. L'activació del complement atrau els leucòcits polimorfonuclears que alliberen enzims proteolítics i lesionen la membrana basal. Es produeix extravasació d'eritròcits, formació de trombus i necrosi. La seva clínica depèn de la localització dels immunocomplexos, però sovint afecta el ronyó i la pell.

- d) Tipus IV o reacció de tipus cel·lular.- Són reaccions tardanes en les quals l'antigen sensibilitza els limfòcits T, produint una transformació blàstica dels mateixos, amb alliberació de limfoquines, interferó, factor d'inhibició de la migració i altres mediadors, donant pas a la destrucció cel·lular. La seva expressió clínica pot ser en forma de dermatitis de contacte.

No obstant això, cal tenir en compte que una determinada manifestació al·lèrgica pot ser deguda a una combinació d'aquests diferents tipus d'hipersensibilitat.

La classificació de Rawlins i Thompson presenta alguns inconvenients: algunes reaccions d'hipersensibilitat serien en part esperades si es coneguessin les propietats immunoestimulants de certs preparats i, en general, qualsevol EI podria ser esperat si les propietats del fàrmac administrat i els mecanismes de producció dels EI estessin ben establerts. Per això, a mesura que creixen els coneixements sobre els fàrmacs, el que abans s'havia classificat com a una reacció de tipus

B pot passar a ser considerat com a una reacció de tipus A.

Alguns autors proposen noves categories a la classificació de Rawlins i Thompson, i hi inclouen els efectes teratogènics o l'aparició de neoplàsies, bé que en general es podrien classificar en el grup B (Davies, 1985).

#### 1.2.5. Clínica i diagnòstic dels efectes indesitjables dels medicaments

Sovint les reaccions adverses produïdes per fàrmacs es manifesten en forma de quadres inespecífics, indiferenciables de la malaltia o del símptoma "natural". Alguns medicaments, com les sulfamides, poden donar lloc a quadres cutanis indistingibles de les erupcions morbiliformes del xarampió. Altres, com el labetalol, poden produir febre, que generalment s'atribueix a un origen infecciós abans de reconèixer la causa farmacològica. No obstant, algunes manifestacions poden ser més "específiques" de iatrogènia: xoc anafilàctic per penicil·lines o ketoconazol, agranulocitosi per espirolactona, dipirona o alguns antitiroïdals, necrosi hepàtica per halotà, hipertròfia gingival per fenitoïna o bé hematomes per anticoagulants.

En general, es té més tendència a pensar en la possibilitat d'un

efecte indesitjable en el diagnòstic diferencial d'un pacient quan l'esdeveniment clínic advers apareix immediatament després de l'administració del fàrmac (urticària o col.lapse als 20 minuts de la ingesta de penicil·lina), quan es presenten signes d'hipersensibilitat, o bé quan s'afecten alguns òrgans o sistemes concrets com la pell o la sang. Tanmateix, el metge té poca tendència a sospitar un origen iatrogènic quan observa alteracions hepàtiques, símptomes d'insuficiència renal, una reacció psicòtica o un quadre meningi (Capellà i Laporte, 1989).

A la inespecificitat del quadre clínic se li afegeixen altres factors que dificulten encara més el diagnòstic d'una reacció adversa:

- a) Els metges, en general, no pensen a incloure la iatrogènia entre la llista de diagnòstics diferencials que apliquen, conscientment o inconscient, als seus pacients, bé perquè tenen poca tendència a admetre que un producte que s'ha administrat per obtenir una milloria clínica hagi pogut fer un efecte contrari, bé perquè pensen que les reaccions adverses a medicaments són poc freqüents, bé perquè pensen en la possibilitat de causes més complicades, o bé per oblit.
- b) Sovint la gravetat de la reacció no té relació amb la dosi administrada.



- c) L'EI pot aparèixer al cap d'un període llarg de tractament (per exemple les neoplàsies) o pot presentar-se després d'un "període de latència" prolongat entre la suspensió del fàrmac i l'aparició dels primers símptomes clínics de la reacció. Aquest és el cas, per exemple, de l'adenocarcinoma vaginal de cèl·lules clares en filles de dones tractades amb dietilestilbestrol per a l'amenaça d'avortament (Dukes, 1984).
- d) El pacient pot haver estat polimeditat o prenent fàrmacs en combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius, i en aquests casos es fa difícil establir quin d'ells ha estat el causant de la reacció adversa.

Malgrat les dificultats intrínseques de reconèixer els EI produïts pels medicaments, no hi ha dubte que el seu diagnòstic i fins i tot la possibilitat de prevenir-los és més fàcil si el metge prescriptor coneix les característiques del fàrmac administrat, així com els tipus d'EI que es poden presentar. D'altra banda, davant de qualsevol quadre clínic el metge ha de considerar sempre la possibilitat d'un origen farmacològic i incloure'l en la llista de diagnòstics diferencials.

### 1.2.6. La utilització d'algoritmes i taules de decisió en el diagnòstic dels EI

El factor clau en l'anàlisi de casos aïllats de sospites de reaccions adverses és l'establiment d'una relació de causalitat -o imputabilitat segons autors francesos (Dangouman et al, 1978)- entre el fàrmac pres i l'aparició de l'esdeveniment clínic advers. Nombroses publicacions tracten de les preguntes que s'ha de plantejar el metge per tal d'obtenir una idea de la probabilitat d'aquesta relació de causalitat, i en general, coincideixen en els següents punts bàsics (Capellà i Laporte, 1989; Vallvé, 1987):

- a) Exposició al fàrmac abans de l'aparició de la reacció en qüestió: en general, l'establiment d'aquesta seqüència és senzilla, però en els casos en què la reacció presenta un període de latència llarg i es diagnostica molt temps després d'haver-se produït (per exemple l'anèmia aplàstica o algunes neoplàsies), pot resultar difícil establir-la.
- b) La seqüència temporal entre l'exposició al fàrmac sospitós i l'aparició de l'esdeveniment ha de ser lògica, és a dir, biològicament plausible.
- c) Coneixement d'altres factors (altres fàrmacs, la mateixa malaltia tractada o alguna altra patologia concomitant, exposició a tòxics

laborals, etc.), a més del fàrmac sospitós, que puguin haver produït la reacció adversa o hi puguin haver contribuït.

- d) El coneixement de les propietats farmacològiques del medicament sospitós pot explicar l'EI. A més a més, cal buscar si existeixen referències bibliogràfiques que descriguin l'efecte observat.
- e) Cal avaluar l'evolució del pacient un cop retirat el medicament sospitós, tenint en compte les característiques de l'EI presentat i que algunes reaccions adverses poden ser irreversibles.
- f) Cal saber si la reacció ha tornat a produir-se amb una nova administració del fàrmac, bé deliberada o inadvertida.
- g) Cal esbrinar si en exposicions anteriors al mateix fàrmac o a altres similars s'han produït episodis iguals o semblants a l'actual.
- h) Cal valorar altres dades complementàries, com la determinació dels nivells plasmàtics, proves diagnòstiques específiques, avaluació de la possibilitat d'interacció amb altres fàrmacs i altres.

L'obtenció de respostes a aquestes preguntes és de gran utilitat a l'hora d'establir la relació de causalitat. Tanmateix, davant un mateix cas dos avaluadors poden contestar-les de manera diferent i,

per tant, obtenir conclusions diferents. Per això, s'han proposat varis algoritmes o taules de decisió. Aquests inclouen una sèrie de preguntes tancades -variable en nombre- que en general presenten una resposta dicotòmica i intenten millorar l'objectivitat, fiabilitat i reproductibilitat de la relació de causalitat.

Fins al moment s'ha publicat una vintena d'algoritmes de decisió (Stephens, 1987), entre els quals el més difós és el de Karch i Lasagna (Karch i Lasagna, 1977) que s'exposa a la taula 2. Alguns autors han proposat fins i tot algoritmes per a l'avaluació de reaccions adverses específiques com podrien ser les de teratogènia (Stephens, 1987) o les hepàtiques (Stricker i Spoelstra, 1985; Danan et al., 1987).

En l'algoritme de Karch i Lasagna s'estableixen cinc categories per a classificar la relació de causalitat (vegeu la taula 3). Són les següents:

a) DEFINITIVA O DEFINIDA, en la que:

- hi ha una seqüència temporal raonable en relació amb l'administració del fàrmac o amb els nivells plasmàtics o històics d'aquest;
- l'esdeveniment observat coincideix amb el perfil conegut d'El

Taula 2.- Valoració de la relació de causalitat segons l'algoritme de Karch i Lasagna (Karch i Lasagna, 1977).

Interval fàrmac-reacció adequat	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Reacció coneguda	-	no	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Reacció explicable pel quadre clínic o altres tractaments no farmacològics	-	sí	no	sí	sí	no	no	no	no	no
Retirada de la medicació	-	-	-	-	-	no	sí	sí	sí	sí
Milloria amb la retirada	-	-	-	-	-	-	no	sí	sí	sí
Reexposició	-	-	-	-	-	-	-	no	sí	sí
Reaparició del quadre amb la reexposició	-	-	-	sí	no	-	-	-	no	sí
DEFINITIVA										X
PROBABLE				X		X		X		
POSSIBLE					X				X	
CONDICIONAL			X							
NO RELACIONADA	X	X					X			

**Taula 3.-** Criteris per establir la relació de causalitat (Inman, 1986).

	DEFINIDA	PROBABLE	POSSIBLE	CONDICIONAL	NO RELACIONADA*
Seqüència temporal raonable	sí	sí	sí	sí	-
Resposta-patró conegut de l'EI	sí	sí	sí	no	-
Milloria amb la retirada	sí	sí	sí/no	sí/no	-
Reexposició positiva	sí	?	?	?	-
Relació causal alternativa	no	no	sí	no	-

\* En la categoria "NO RELACIONADA" no es compleixen els criteris necessaris per establir la relació de causalitat.

del fàrmac implicat;

- hi ha una milloria després de la retirada del fàrmac, i
- la reacció torna a aparèixer quan s'administra de nou el fàrmac.
- no hi ha una relació causal alternativa.

- b) PROBABLE, en la que es compleixen els tres primers criteris anteriors, l'EI no s'explica pel quadre clínic que presenta l'individu i es desconeix la reexposició del pacient al fàrmac sospitós.
- c) POSSIBLE, en la que es compleixen els dos primers criteris, però la reacció adversa pot ser deguda a l'estat clínic del pacient o bé a altres fàrmacs administrats de manera concomitant.
- d) CONDICIONAL, en la que la seqüència temporal és raonable i la reacció no s'explicaria per l'estat clínic del pacient, però en canvi el quadre presentat no és conegut com a EI del fàrmac implicat.
- e) NO RELACIONADA, en la que no es compleixen els criteris esmentats i necessaris per establir la relació de causalitat.

L'aplicació d'algoritmes s'ha mostrat útil per a la unificació de criteris per part dels diferents avaluadors que treballen en un ma-

teix centre de farmacovigilància i de diferents organismes nacionals o regionals, que intercanvien la informació obtinguda. Alhora el seu ús ha posat de manifest algunes de les seves limitacions:

- a) El fet d'haver d'emmagatzemar la informació codificada fa difícil conservar el contingut precís del que es disposa inicialment i es poden perdre matisos importants.
- b) Per a què una reacció es classifiqui com a "definida" requereix que hi hagi una reexposició positiva, és a dir, que torni a aparèixer l'EI. És indubtable que en moltes situacions això no es pot complir (per mort, efectes irreversibles, per la gravetat potencial de la reacció, etc.) i algunes reaccions que compleixen tots els altres criteris queden catalogades, en el millor dels casos, com a "probables".
- c) De vegades pot ser difícil establir si un determinat EI és conegut prèviament, o bé si l'existència de descripcions ocasionals o anecdòtiques és suficient per a considerar-lo conegut o no.
- d) No permet identificar una reacció que s'observi per primera vegada. En tot cas la relació de causalitat podrà ser classificada com a "condicional" i serà valorada de nou quan es disposi de més informació.



- e) Sovint es disposa de poca informació per avaluar l'existència d'una causa alternativa i en alguns casos aquesta pot ser fins i tot desconeguda.
- f) En biologia és molt difícil donar respostes dicotòmiques a plantejaments pluricausals i poden fer-se inferències errònies o no ben ajustades.

Aquests inconvenients no invaliden, però, l'ús d'algoritmes, bé que les reaccions adverses a medicaments són descobertes principalment mercès a una observació clínica atenta dels esdeveniments que presenten els pacients tractats. Així, una farmacovigilància de qualitat s'haurà de fonamentar en unes observacions clíniques de qualitat, així com en uns estudis epidemiològics de qualitat. (Capellà i Laporte, 1989).

#### 1.2.7. Detecció dels efectes indesitjables dels medicaments

El valor d'un fàrmac no depèn únicament i exclusivament de la seva eficàcia terapèutica, sinó que a més s'ha de sopesar la seva relació benefici/risc, el tipus de malaltia que es tracta i l'existència de tractaments alternatius (farmacològics o no). El risc potencial acceptable varia en funció d'aquests paràmetres. Així per exemple, la

depressió del moll d'os en el curs del tractament de neoplàsies amb citostàtics serà sovint inevitable i acceptable, mentre que l'aparició de la mateixa reacció adversa amb l'ús d'analgèsics menors per al tractament simptomàtic d'un refredat seria inacceptable.

Per tal de millorar la qualitat de la prescripció és important el coneixement dels efectes terapèutics dels fàrmacs prescrits així com el dels seus EI.

En un cas hipotètic i en una situació ideal caldria saber les reaccions adverses potencials del fàrmac, la seva gravetat, reversibilitat i els grups de risc (aspecte qualitatiu); a més de la seva incidència (aspecte quantitatiu) i el seu tractament. En l'actualitat, encara estem lluny d'assolir aquesta situació ideal.

#### 1.2.7.1. Què és el que sabem i quins estudis ha seguit un fàrmac abans de la seva comercialització?

El desenvolupament d'un fàrmac passa per diferents fases. La primera d'elles té lloc en animals d'experimentació i té per objecte esbrinar els seus efectes biològics. En aquesta fase s'obtenen dades sobre les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques; s'avaluen els efectes tòxics (DL-50) en administració aguda, subaguda i crònica, i

s'estudia la carcinogènesi i l'aparició de malformacions congènites. Durant o després d'aquesta fase es realitzen estudis de mutagènesi en cultius cel·lulars o "in vivo". Un cop superades aquestes primeres etapes, el fàrmac serà estudiat en l'espècie humana.

Es distingeixen quatre fases de les quals tres tenen lloc abans de la comercialització del fàrmac i la darrera s'inicia un cop s'ha aprovat el seu ús en terapèutica:

- a) Fase I.- El fàrmac s'estudia en un grup reduït de voluntaris sans per tal d'obtenir dades sobre la seva farmacocinètica i farmacodinàmia. Els participants estan sota estricte control clínic i per tant en alguns casos ja es poden detectar efectes indesitjables.
- b) Fase II.- S'estudia l'efecte de l'administració del fàrmac en investigació en grups reduïts de pacients seleccionats. Es valora l'acció terapèutica i la dosi òptima. S'avaluen també els efectes indesitjables que puguin aparèixer. El fàrmac FPL 52757 (preparat amb una estructura química semblant al cromoglicat disòdic) va superar les fases anteriors -proves de toxicitat en animals i estudis en voluntaris sans- sense problemes. Tanmateix, produïa un augment dels enzims hepàtics en un 20% dels pacients (Clarke et al., 1985) i no va ser aprovat per a la seva comercialització.
- c) Fase III o l'assaig clínic controlat.- En aquesta fase es realit-

zen estudis més amplis en els quals els pacients participen en assaigs clínics controlats prospectius amb el propòsit d'avaluar els efectes terapèutics del fàrmac en estudi. També es valoren els EI. Degut a l'elevat cost de tot el procés de desenvolupament d'una nova molècula, aquí s'estudia un nombre reduït de pacients (entre 1.000 i 4.000) i durant un període de temps limitat. Així, es podran detectar aquelles reaccions adverses que presentin una freqüència alta i que apareixin després de períodes d'administració del fàrmac relativament curts. Els grups de pacients que s'estudien exclouen determinats sectors de la població, com les dones embarassades, els nens i els ancians, grups de població d'altra banda, susceptibles de rebre el fàrmac un cop aquest es comercialitzi.

- d) Fase IV. - Un cop les autoritats reguladores sanitàries d'un país aproven el nou fàrmac, aquest es pot comercialitzar. Fins i tot després d'anys d'ús es poden descobrir nous efectes terapèutics d'un fàrmac (com seria el cas de l'àcid acetilsalicílic en la prevenció secundària de l'infart agut de miocardi). Però els estudis de postcomercialització són especialment importants per a la detecció precoç d'EI prèviament desconeguts. Malgrat que els estudis previs a la comercialització (fases I a III) donen una idea de les propietats farmacològiques, toxicològiques i dels efectes dependents de la dosi, moltes reaccions adverses són encara desconegudes. A la taula 4 s'exposen els tipus d'efectes indesitjables que

Taula 4.- Tipus d'EI que es coneixen a partir dels estudis de pre-comercialització (Fase I a Fase III).

Efecte indesitjable	Coneixement
<b>DOSI-DEPENDENT</b>	
Efecte terapèutic excessiu (p.e. hipoglucèmia per insulina)	++
Efecte colateral (p.e. visió borrosa per antidepressius)	+
Efecte secundari (p.e. infecció per immunosupressors)	-/+
Toxicitat òrgan-específica (p.e. ototoxicitat per aminoglucòsids)	-/+
<b>DOSI-INDEPENDENT</b>	
Immunoal·lèrgica (p.e. erupció cutània per penicil·lina)	-/+
Idiosincràsia metabòlica (p.e. hepatitis per isoniazida)	-/+
<b>ALTRES</b>	
Efectes a llarg termini (p.e. adenoma hepàtic per contraceptius orals)	-
Efectes teratogènics (p.e. focomèlia per talidomida)	-
Interaccions (p.e. rifampicina i cumarínics)	-/+
Efectes en grups d'especial risc (p.e. hepatitis per benoxaprofè)	-/+

++ = molt ben documentat.

+ = ben documentat però no es coneixen tots els efectes.

-/+ = documentació insuficient.

- = desconegut.

es poden conèixer en el moment de la comercialització (Van Dijke, 1987) i es posa en evidència l'absència de dades en els següents casos:

- a) reaccions independents de la dosi (immunoal·lèrgiques i per idiosincràsia metabòlica),
- b) reaccions que es donen en grups de risc especial (nens, dones embarassades, ancians),
- c) interaccions,
- d) efectes teratogènics, i
- e) tots aquells que es presenten a llarg termini o que apareixen quan el tractament ja s'ha retirat.

Cal tenir en compte que aquests EI poden fer variar la relació benefici/risc del fàrmac de manera rellevant i fins i tot poden conduir a la retirada d'aquest del mercat farmacèutic. Aquest ha estat el cas d'alguns medicaments com el benoxaprofè (alteracions hepàtiques), el suprofè (síndrome del flanc dolorós), la nomifen-sina (anèmia hemolítica), la zimeldina (síndrome de Guillain-Barré) i l'àcid tienilic (alteracions hepàtiques), entre altres.

### 1.2.8. La farmacovigilància

Està clar que la informació obtinguda en els assaigs clínics en fase III no permet predir allò que passarà en la pràctica clínica habitual pel que fa a l'aparició d'EI: el nombre de pacients és reduït; la durada del tractament és, en general, breu; s'exclouen els subgrups de població d'alt risc així com els pacients tractats simultàniament amb altres fàrmacs i el seguiment clínic dels pacients es realitza en unes condicions més controlades que les que en realitat es donaran quan el fàrmac estigui comercialitzat. Tot això fa pensar que la darrera fase d'experimentació d'un preparat és la seva comercialització i aquesta fase només finalitza quan el medicament deixa de ser utilitzat és a dir, quan es retira del mercat. Hi ha molts exemples d'EI que no es varen descriure fins al cap d'un temps que el fàrmac es comercialitzés: l'hepatotoxicitat dels salicilats es va detectar quan feia més de 60 anys que s'utilitzaven en terapèutica, mentre que el broncoespasme i la tendència als sagnats es coneixien des de principis -any 1901- de la seva introducció en terapèutica l'any 1899; les lesions hepàtiques per cincofè es van descriure per primer cop l'any 1923 (Morster-Drought, 1923), 15 anys després de la seva comercialització.

El lapse de temps entre la comercialització d'un preparat i la detecció d'un EI pot ser relativament curt en els casos en què l'esdeveniment clínic que apareix presenti una baixa freqüència i de sobte

es detecti un augment de la seva incidència basal, com va ser el cas de la focomèlia per talidomida o la peritonitis esclerosant per practolol. A més, la causa es pot reconèixer més fàcilment si es pot delimitar un país o una àrea geogràfica concreta on es produeix aquest augment de la incidència. L'evolució del consum del fàrmac i l'existència de sistemes de recollida i anàlisi de dades sobre EI són també factors a considerar. Malauradament molts esdeveniments clínics, que podrien ser EI, presenten una incidència "espontània" o basal elevada (erupcions cutànies, cefalea, diarrea) i poden tenir moltes altres causes fins i tot desconegudes. D'aquesta manera la reexposició serà el que en la pràctica farà decantar el possible diagnòstic.

Els estudis de farmacovigilància, també anomenats de postcomercialització o de fase IV, s'han definit com el conjunt d'activitats que tenen per objecte "la identificació i valoració dels efectes de l'ús, agut i crònic, dels tractaments farmacològics, en el conjunt de la població o en subgrups de malalts exposats a tractaments específics" (Tognoni i Laporte, 1983).

Per a dur a terme l'estudi de l'ús dels medicaments i dels seus efectes, la farmacovigilància o seguiment postcomercialització se serveix de diversos mètodes (Laporte, 1984; Carson i Strom, 1985; Anònim, 1989; Stephens, 1985; Inman, 1986). Es poden diferenciar quatre tipus de fonts d'informació o mètodes importants per a la detecció d'EI desconeguts, per a l'anàlisi d'associacions entre malalties i fàrmacs



possiblement implicats i/o per a la descripció de reaccions adverses a medicaments. La seva eficàcia comparada en aquests tres punts s'exposa a la taula 5. Cal recordar que els seus objectius principals són la detecció de reaccions adverses desconegudes el més aviat possible i/o l'estimació de la seva incidència i/o la identificació dels factors predisposants o precipitants.

En general, la majoria dels EI es detecten amb l'ajuda de cartes a revistes mèdiques, sistemes de notificació voluntària o bé estudis de cohorts. Els dos primers mètodes són útils per a estudis descriptius del patró clínic i histopatològic de reaccions adverses concretes, basat en l'estudi d'un cas o d'una sèrie de casos. Per a l'anàlisi d'associacions entre malalties i fàrmacs implicats són més efectius els estudis de casos i controls i de cohorts.

A la taula 6 s'exposen els mètodes més utilitzats en l'actualitat per a l'estudi d'efectes indesitjables a medicaments, que es descriuran breument a continuació.

El fet de poder disposar d'aquests mètodes, així com d'altres mètodes complementaris, podria fer pensar que en l'actualitat és possible descobrir i prevenir precoçment noves epidèmies de iatrogènia, però això encara no és una realitat. Alguns efectes indesitjables desconeguts poden encara passar desapercebuts. Es pot dir que, en aquests moments, no hi ha un mètode ideal de farmacovigilància, i hom coinci-

Taula 5.- Eficàcia relativa dels mètodes més utilitzats per a la detecció, anàlisi i descripció de reaccions adverses a medicaments.

	Detecció	Anàlisi	Descripció	
			Casos	Sèries
Cartes a revistes mèdiques	++	-	++	+
Notificació voluntària	++	+	++	++
Estudis de cohorts	+	++	-	-
Estudis de casos i controls	-	++	-	-
Assaig clínic	+	-/+	-	-/+

++ = eficaç.

+ = pot ser eficaç en alguns casos.

- = no eficaç en general.

Taula 6.- Mètodes més utilitzats per a l'estudi d'efectes indesitjables a medicaments.

---

Cartes a revistes mèdiques

Notificació voluntària

Estudis de cohorts - orientats al pacient

- Monitorització intensiva de malalts hospitalitzats
- Monitorització extrahospitalària de pacients
- Record-linkage

- orientats al fàrmac

- Prescription-event monitoring

Estudis de casos i controls

---

deix en indicar que el millor és la combinació de diversos mètodes que incloguin la notificació voluntària, la monitorització intensiva de pacients hospitalitzats i estudis de casos i controls sobre hipòtesis de treball específiques, complementats amb estudis d'utilització de medicaments (Tognoni i Laporte, 1983; Inman, 1986; Venning, 1983a; McEwen, 1987; Shapiro, 1984).

#### 1.2.8.1. Cartes a revistes mèdiques

Un efecte indesitjable roman desconegut fins que és reconegut com a tal pel metge, pel pacient o per algun altre professional sanitari. Un cop identificat pot ser comunicat a alguna revista mèdica, generalment en forma de "carta al director" o de "comunicació breu" i/o notificat al corresponent centre nacional de farmacovigilància. La majoria de les reaccions adverses noves que es recullen amb els diferents programes de farmacovigilància han estat prèviament comunicades a les revistes mèdiques (Van Dijke, 1987). En general, es tracta de comunicacions de casos aïllats o de sèries limitades, ja que la baixa incidència d'una nova reacció adversa fa difícil generar sèries de casos més àmplies. No obstant, de vegades això es pot obtenir amb la cooperació d'altres centres o bé estudiant les dades del laboratori fabricant (Zimmerman et al., 1984).

Les cartes a revistes mèdiques es basen en l'experiència clínica i per tant estan desprovistes de contrast epidemiològic. No es tracta

d'un sistema "controlat", i només serveix per a generar hipòtesis de relacions causals entre l'administració d'un fàrmac i l'aparició d'un possible efecte indesitjable. El seu principal avantatge és que es tracta d'un sistema potencial d'alerta ràpida (Venning, 1983b).

Entre els inconvenients d'aquest mètode cal destacar el biaix inherent al diagnòstic clínic. El metge té tendència a sospitar dels medicaments quan la freqüència "basal" de la patologia observada és baixa; així, els efectes indesitjables que corresponen a malalties rares generen més interès i alhora un major grau de sospita.

D'altra banda es poden produir falsos senyals degut a l'anomenat "efecte en bola de neu": un cop es publica un cas en la literatura mèdica, apareixen tot seguit més i més casos de sospites de la mateixa reacció adversa, que poden desencadenar un veritable allau de sospites. Aquestes s'hauran de seguir amb deteniment per tal d'evitar conclusions que podrien ser errònies (Inman, 1986).

#### 1.2.8.2. Anàlisi de les estadístiques vitals

Consisteix en l'examen de dades de mortalitat o de registres de morbiditat en la població general o en determinats subgrups. No s'acostuma a utilitzar com a mètode per a generar hipòtesis, però se li ha de reconèixer alguna utilitat quan la reacció estudiada és prèviament molt rara o bé quan apareix en un subgrup específic de població. Cal

verificar els resultats que proporcionen mitjançant altres mètodes epidemiològics més precisos com estudis de casos i controls o estudis de cohorts.

#### 1.2.8.3. Notificació voluntària

Molts països desenvolupats disposen d'una agència o departament encarregat d'avaluar els efectes adversos comunicats pels facultatius o altres professionals sanitaris. En general, aquests centres de farmacovigilància estan integrats en les administracions sanitàries de cada país.

La notificació voluntària en impresos estandaritzats, com el que es presenta en l'annex 1, es basa en l'experiència clínica del metge prescriptor. És per tant una suma d'impressions clíniques o sospites, amb la qual es poden generar hipòtesis de relacions causals entre l'ús d'un medicament i l'aparició d'un esdeveniment determinat (Laporte et al., 1982). A la majoria dels països la notificació de les sospites detectades és voluntària però a altres com a Suècia i a França des de 1984, és obligatòria. No està clar que l'obligatorietat faci augmentar la taxa de notificació, un dels inconvenients d'aquest mètode (Haramburu et al., 1988).

Els principals avantatges i inconvenients d'aquest mètode s'exposen a la taula 7.

Taula 7.- Principals avantatges i inconvenients dels sistemes de notificació voluntària.

---

AVANTATGES

- Útil com a mètode de detecció precoç d'efectes indesitjables.
- Baix cost i funcionament senzill.
- Cobertura de tots els fàrmacs durant tot el seu temps de vida.
- Cobertura de tota la població incloent subgrups d'especial risc i pacients hospitalitzats.
- No interferència amb els hàbits de prescripció.
- Pot utilitzar-se per a estudis de seguiment de malalts amb reaccions adverses greus per estudiar el mecanisme de producció.

INCONVENIENTS

- La informació clínica que hi consta és sovint limitada i es fa difícil l'avaluació exhaustiva dels casos.
  - Poden generar falsos senyals i sovint requereixen altres estudis epidemiològics per a la seva verificació o refutació.
  - La infranotificació redueix la seva sensibilitat.
  - La taxa de notificació no es manté estable al llarg del temps.
  - No facilita informació directa sobre la incidència.
  - Hi ha tendència a notificar reaccions adverses conegudes.
  - Depèn de la motivació del professional sanitari.
  - Els hàbits de prescripció dels metges notificadors no solen ser representatius dels metges en general.
-

Entre els avantatges dels sistemes de notificació voluntària cal assenyalar el fet que són un mètode senzill i de baix cost econòmic; pot reaccionar amb rapidesa davant d'un senyal d'alarma, ja que és un mètode que possibilita la seva detecció precoç; inclou un ampli nombre de pacients tant en l'àmbit hospitalari com en l'extrahospitalari -això significa que permet detectar les reaccions idiosincràtiques i immunoal·lèrgiques rares-; no interfereix amb la pràctica clínica dels metges prescriptors, i es pot utilitzar per a obtenir un "pool" de pacients que presentin una reacció adversa concreta i estudiar-los adequadament amb més profunditat.

Els sistemes de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments són molt útils per a incriminar un fàrmac com a causant d'una patologia quan aquesta és rara i el fàrmac s'utilitza poc. Per exemple, la cinepazida, un vasodilatador cerebral que s'utilitzava relativament poc, es va associar a l'aparició de 6 casos de leucopènia o agranulocitosi, una malaltia rara. No va ser molt difícil establir la relació de causalitat entre ambdós (Capellà et al., 1988). Quan el fàrmac presenta un ús extens, la probabilitat de detectar una associació és menor, i encara és més difícil detectar l'associació d'un fàrmac amb una reacció freqüent, degut a la possibilitat que s'hi barregin factors de confusió. Això pot donar lloc a falsos senyals i és preferible utilitzar mètodes més específics per a establir la relació de causalitat. Si el fàrmac s'usa poc i la malaltia és molt freqüent, aquest mètode no serà útil per a la detecció de possibles



associacions (Shapiro, 1984).

Tanmateix, és important que el metge prescriptor disposi d'un centre de referència on pugui adreçar les seves sospites d'efectes indesitjables, ja que, com ja s'ha esmentat anteriorment, la comercialització és la fase d'experimentació final a la que es veu sotmès el medicament. Només pel sol fet de complir aquesta funció els sistemes de notificació voluntària esdevenen imprescindibles.

Entre els inconvenients d'aquest mètode destaca el fet que només es comunica una part mínima dels efectes indesitjables i per tant no permet establir-ne la incidència. No s'identifiquen tots els esdeveniments clínics, no tots els que s'identifiquen es reconeixen com a reaccions adverses a medicaments ni totes les que es reconeixen com a tals es comuniquen.

Inman, el fundador del sistema de la "targeta groga" al Regne Unit, enumera set raons que intervenen en la infranotificació (Inman, 1986). Són:

1. SUFICIÈNCIA, creença errònia que només es comercialitzen preparats segurs.
2. POR a veure's implicat en litigis.

3. CULPABILITAT, doncs el dany que sofreix el pacient ha estat causat pel tractament que ha prescrit el metge.
4. AMBICIÓ, per tal de recollir i publicar una sèrie de casos personals.
5. IGNORÀNCIA O DESCONeixEMENT dels requeriments per a notificar.
6. TIMIDESA O TEMOR a notificar sospites que podrien ridiculitzar el metge.
7. LETÀRGIA O DESÍDIA

Si a tot això s'hi afegeix la dificultat d'obtenir per part dels laboratoris farmacèutics o de les agències reguladores les dades de veritable consum (i no sols vendes) dels fàrmacs a estudiar veiem que no es poden fer càlculs d'incidència perquè tant el numerador com el denominador són desconeguts. Altres inconvenients són la tendència dels metges a comunicar les reaccions conegudes o ja descrites, mentre que el grau de noves sospites és baix. A més, els metges notificadors són un col·lectiu amb unes característiques especials i amb uns hàbits terapèutics no representatius de la mitjana general (Inman, 1983; Laporte, 1984; Stephens, 1985; Gut et al., 1985; Faich, 1986; Rawlins, 1988a).

No obstant això, els avantatges d'aquest sistema han estat demostrats pels anys d'experiència que hi ha hagut a altres països i que han permès la identificació de nombrosos efectes indesitjables prèviament desconeguts (com el parkinsonisme per la cinarizina i la flunarizina), comparar perfils de toxicitat entre diferents fàrmacs d'un mateix grup terapèutic (com per exemple els antiinflamatoris no esteroïdals i els antidepressius tricíclics) i caracteritzar algunes síndromes iatrogèniques [com per exemple l'hepatotoxicitat per ketocanazol (Lake Bakaar et al., 1987) i el paper de la dosi d'estrògens en la producció de la malaltia tromboembòlica per contraceptius orals (Rawlins, 1988b)].

En general els sistemes de notificació voluntària actuen a nivell nacional i recullen informació referent a tots els grups terapèutics i a tots els aparells o sistemes, bé que alguns centres s'han especialitzat en determinats òrgans (per exemple alteracions dèrmiques i hepàtiques a Holanda) o grups de fàrmacs (contrastos radiològics i radiofàrmacs al Regne Unit).

El sistema de notificació voluntària s'ha enriquit molt gràcies al Programa Col·laboratiu de l'OMS (Biriell et al., 1983) del que es tractarà més extensament a l'apartat 1.2.9. A Espanya, la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris realitza un programa d'aquest tipus endegat per la Unitat de Farmacologia Clínica de la Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron, centre representat espanyol al

Programa Col·laboratiu de l'OMS (vegeu apartat 1.2.10).

#### 1.2.8.4. Estudis de cohorts

Hi ha diferents tipus d'estudis de cohorts. Poden ser prospectius o bé retrospectius, orientats al pacient (la cohort es basa en un grup de pacients amb una determinada patologia) o al medicament (quan la cohort es forma amb pacients que prenen en determinat fàrmac i s'estudien les reaccions adverses que presenten, comparat amb un grup de referència o "control").

L'avantatge dels estudis de cohorts rau en què es poden obtenir estimacions del risc absolut i del relatiu, i a més es poden estudiar diverses reaccions adverses de manera concomitant. Aquests estudis també permeten identificar beneficis o riscos no sospitats prèviament.

Entre els inconvenients destaca el seu elevat cost econòmic i el fet que la població en estudi és en general limitada i s'estudia al llarg d'un període limitat de temps quan l'estudi és prospectiu. En cas de ser retrospectiu les dades poden ser difícils de recollir, incompletes o poc fiables.

#### 1.2.8.4.1. Estudis de cohorts orientats al pacient

##### 1.2.8.4.1.1. La monitorització intensiva de pacients hospitalitzats

Aquest sistema consisteix en la recollida sistemàtica i exhaustiva de les dades anamnèsiques, clíniques i farmacològiques dels pacients hospitalitzats en determinats centres. Els programes d'aquest tipus es basen en gran mesura en l'experiència acumulada pel Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) (Jick et al., 1970).

Els avantatges que presenta són la relativa facilitat per a calcular la incidència d'un efecte indesitjable determinat en aquesta població, la possibilitat d'estudiar les reaccions adverses amb més detall i l'accessibilitat per a recollir totes les dades rellevants sobre cada cas. No obstant, el període d'observació està limitat a l'estada hospitalària dels pacients, la població en estudi és reduïda i per tant, es fa difícil la detecció dels efectes indesitjables rars, els desconeguts i els que apareixen a llarg termini. A més, les dades obtingudes són difícilment extrapolables a la població general i el seu cost és elevat. Un altre inconvenient rau en el fet que els pacients hospitalitzats sovint estan sotmesos a polimediació, fet que pot complicar l'establiment de la relació de causalitat.

Malgrat que la majoria d'aquests estudis estan orientats al pacient,

també es poden dissenyar estudis més orientats al medicament.

#### 1.2.8.4.1.2. El seguiment extrahospitalari de pacients

Als Estats Units algunes organitzacions d'atenció extrahospitalària (Kaiser-Permanente System i el Medicaid Management Information System) registren totes les prescripcions i reaccions adverses presentades pels pacients (Friedman et al., 1971; Morse et al., 1986). Realitzant un estudi comparatiu entre aquests dos camps de dades es pretén detectar noves possibles associacions fàrmac-reacció, no només per mètodes estadístics sinó incloent-hi també una revisió de les històries clíniques i dels diagnòstics (vegeu l'apartat següent sobre Record-linkage). Aquest sistema, si el volum d'informació és important, dificulta l'estudi acurat de les històries dels pacients, i, d'altra banda, si és més reduït, no permet la detecció d'efectes indesitjables poc freqüents ni prova l'absència d'una associació. El seu cost inicial és elevat i requereix una infraestructura important.

#### 1.2.8.4.1.3. "Record-linkage" o connexió d'informacions enregistrades

El record-linkage és la connexió computaritzada d'històries clíniques

i d'altra informació sanitària (Skegg, 1980). Es pot comparar, per exemple, un registre que inclou pacients que prenen un fàrmac X amb el registre de malalties neoplàstiques, i permet estudiar la freqüència d'un diagnòstic concret entre usuaris i no usuaris d'un fàrmac determinat.

Aquest sistema s'està introduint amb força en alguns països degut al seu principal avantatge: la rapidesa (Faich i Stadel, 1989; Strom i Carson, 1989; Jick i Walkers, 1989). Gràcies a la recerca sistemàtica d'associacions fàrmac-reacció, es poden detectar ràpidament nous EI així com efectes beneficiosos desconeguts i permet estudiar hipòtesis generades a través d'altres mètodes de farmacovigilància. El seu cost inicial és força elevat, però un cop endegades les bases de dades, no resulta un mètode car. El record-linkage permet, a més, la detecció d'EI a llarg termini.

Tanmateix, les seves limitacions són importants (Shapiro, 1989; Tilson, 1989). Els biaixos d'informació són considerables: les històries clíniques no són registres complets i generalment no és possible l'entrevista dels pacients.

Altres limitacions són la dificultat d'establir una seqüència temporal clara en la successió dels esdeveniments, la presència de factors de confusió difícils de controlar, la manca d'estabilitat estadística, la inexactitud que comporta fer estimacions del risc relatiu i la

falta de validesa que tots aquests factors produeixen. Així doncs i de moment, malgrat la rapidesa d'aquest sistema en la detecció de noves associacions, cal ser cautelós a l'hora d'interpretar-ne els resultats.

Aquest mètode opera en alguns països com els Estats Units, Finlàndia i al Regne Unit, i ha donat resultats sobre l'associació practolol-erupcions cutànies i conjuntivitis, i agranulocitosi per clozapina.

#### 1.2.8.4.2. Estudis de cohorts orientats al fàrmac

##### 1.2.8.4.2.1. Prescription event monitoring

El seguiment d'esdeveniments lligats a la prescripció (PEM) és un sistema que va endegar Inman al Regne Unit (Inman et al., 1986). A través de la Prescription Pricing Authority, que és l'organisme encarregat de tramitar el pagament de les receptes a càrrec del NHS, s'identifiquen els prescriptors dels medicaments sotmesos a estudi. A continuació la Drug Surveillance Research Unit de la Universitat de Southampton envia uns impresos (verds) al metge prescriptor, que hi ha de fer constar qualsevol esdeveniment que li hagi succeït al pacient, tant si hi ha sospita de que es tracta d'una reacció adversa



com si no, i que s'hagi produït durant el període de tractament i després de la seva suspensió.

Els esdeveniments que tenen lloc un cop retirada la medicació es comparen amb aquells ocorreguts en el transcurs del tractament. Com a grup "control" es realitza el mateix procediment amb un o més fàrmacs del mateix grup terapèutic però amb més temps de comercialització i es comparen la naturalesa i la freqüència dels esdeveniments adversos entre aquests grups.

Els principals avantatges d'aquest sistema són la possibilitat de detectar, a baix cost, tant les reaccions adverses noves i la seva incidència, com efectes terapèutics prèviament desconeguts; la introducció d'un tipus de grup control (bé que no randomitzat) i el fet d'evitar l'establiment d'una relació de causalitat, doncs s'inclouen tots els esdeveniments presentats pels pacients.

Aquest mètode és més útil per a la detecció de reaccions adverses que apareixen amb fàrmacs presos durant llargs períodes de temps.

Entre els seus inconvenients, cal esmentar el fet que només es pot estudiar un nombre limitat de medicaments i que només inclou els fàrmacs prescrits pels metges generals; poden no detectar-se les reaccions adverses rares (incidència d'1/10.000) o passar desapercibudes entre l'acumul d'esdeveniments ressenyats, i l'estimació de la inci-

dència està en funció de la resposta dels metges a aquest mètode. Degut a que l'estudi no es pot iniciar fins que s'ha recollit un volum d'informació suficientment ampli, aquest sistema pot ser més lent per a la detecció de reaccions adverses que els sistemes de notificació voluntària.

Malgrat que no és obligatori, alguns laboratoris farmacèutics tenen sistemes propis de farmacovigilància dels seus productes. Aquests estudis post-comercialització per part dels laboratoris es basen en el PEM i idealment, intenten recollir tots els esdeveniments que tenen lloc en els pacients que prenen el fàrmac en estudi.

#### 1.2.8.5. Estudis de casos i controls

En l'estudi de casos i controls es compara l'exposició anterior a medicaments (i a qualsevol factor de risc) entre pacients amb una malaltia objecte d'estudi ("casos") i pacients que no pateixen aquesta malaltia ("controls"). Pot ser de tipus prospectiu o retrospectiu. És una tècnica que troba les seves millors aplicacions en l'estudi epidemiològic dels factors de risc de malalties rares. Atès que en l'estudi de casos i controls hom selecciona els pacients en funció de la malaltia que pateixen, hom pot detectar també efectes a llarg termini, i es pot investigar el paper que molts factors de risc tenen en

la seva producció. Es tracta d'una tècnica de cost relativament baix; sensible i que permet estudiar hipòtesis de relacions causals amb relativa rapidesa. Entre els inconvenients hi ha la dificultat d'obtenir dades completes i fiables, especialment quan l'estudi té lloc de forma retrospectiva, i el fet d'estar subjecte a diferents biaixos (de selecció, memòria, etc.). La seva utilitat rau en la detecció d'efectes indesitjables que presenten una incidència massa baixa per a ser detectats en estudis de cohorts.

#### 1.2.9. El Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS

L'anomenada "tragèdia de la talidomida" va fer palesa la necessitat d'instaurar sistemes de farmacovigilància per tal de prevenir o si més no, limitar l'aparició de noves catàstrofes similars en el futur. L'Organització Mundial de la Salut va assumir un important paper en l'establiment d'aquests sistemes.

En unes resolucions adoptades per l'Assemblea Mundial de la Salut els anys 1962 i 1963, s'instava el Director General a iniciar un programa per a la promoció de la seguretat i l'eficàcia dels medicaments (WHA Resolution 15.41, 1962; WHA Resolution 16.36, 1963) i alhora es recomanava als Estats Membres la recollida d'informació sobre reaccions adverses a medicaments. A partir d'aquí l'OMS va convocar diferents

grups d'experts per analitzar els mètodes i mitjans per a dur a terme les esmentades resolucions. L'any 1968 s'inicià un programa pilot d'intercanvi de la informació obtinguda en els sistemes nacionals de farmacovigilància dels diferents països participants, que inicialment van ser Austràlia, Canadà, Txecoslovàquia, República Federal Alemanya, Irlanda, Holanda, Nova Zelanda, Suècia, Regne Unit i els Estats Units d'Amèrica.

El primer Centre de Farmacovigilància de l'OMS es va establir a Alexandria (Virgínia, EEUU); posteriorment es va traslladar a la seu de l'OMS a Ginebra i finalment l'any 1978, la coordinació s'instal·là en l'actual Centre Col·laborador de l'OMS per a la Farmacovigilància Internacional, ubicat a Uppsala (Suècia). L'OMS manté la responsabilitat del Programa però el govern suec s'encarrega del finançament del Centre.

Les principals funcions del Centre són:

- a) Recollir, analitzar, emmagatzemar, explotar i tabular els informes sobre sospites de reaccions adverses rebudes en els diferents centres nacionals integrats en el Programa Internacional de Farmacovigilància.
- b) Fer un seguiment de la literatura científica en el camp de les reaccions adverses a medicaments.

- c) Desenvolupar mètodes per a quantificar i avaluar la significació de les reaccions adverses i per a obtenir senyals d'avís precoces sobre aquestes.
- d) Iniciar i realitzar estudis científics sobre l'aparició de reaccions adverses a medicaments.
- e) Subministrar a l'OMS els resultats obtinguts en les activitats esmentades en els apartats anteriors, i ajudar-la en la preparació d'informació rellevant per a la seva distribució als centres nacionals i altres centres.
- f) Ajudar a l'establiment i endegament de nous centres nacionals en països en desenvolupament i a millorar llurs programes de farmacovigilància.
- g) En col.laboració amb l'OMS, organitzar reunions de caire científic per revisar i valorar la informació recollida pel Centre.

D'altra banda, els principals objectius del Programa Internacional es resumeixen en:

- a) Generar senyals indicadors de la possibilitat de reaccions adverses noves, inesperades o greus, mitjançant l'acumulació d'informació procedent dels diferents països.

- b) Disposar d'un banc de dades acumulatiu per a comparar notificacions nacionals amb l'experiència internacional, amb la finalitat de verificar una sospita generada a nivell nacional.
- c) Actuar com a font de dades de perfils que permetin preveure els esdeveniments que es puguin produir en comercialitzar un nou fàrmac en un país determinat, a partir de l'experiència d'altres països on hagi estat comercialitzat prèviament.
- d) Actuar com a base per a la posterior planificació d'assaigs clínics o d'estudis epidemiològics específics.

En l'actualitat uns 30 països participen en el Programa Internacional de Farmacovigilància (vegeu la taula B) i s'han reunit unes 700.000 notificacions.

La informació que el Centre de l'OMS rep sobre cada cas individual consta de:

- a) Identificació del cas i dades del pacient (sense que hi consti el nom).
- b) Descripció de la reacció adversa segons un diccionari de termes creat per l'OMS l'any 1968. Es tracta d'una terminologia oberta, a la que és possible afegir-hi noves paraules segons les necessi-

Taula 8.- Països participants en el Programa Internacional de Farmacovigilància.

Des de 1968	Incorporació del 69 al 77	A partir del 78
Austràlia	Bèlgica	Espanya
Canadà	Bulgària	República Democràtica Alemanya
Estats Units	Dinamarca	Tailàndia
Holanda	Finlàndia	Turquia
Irlanda	França	Grècia (?)
Nova Zelanda	Indonèsia	Rússia
Regne Unit	Islàndia	
República Federal Alemanya	Israel	
Suècia	Itàlia	
Txecoslovàquia	Iugoslàvia	
	Japó	
	Noruega	
	Polònia	
	Rumania	

tats, i que comprèn aproximadament 1.200 anomenats "termes preferents". Aquests s'agrupen en "termes d'alt nivell" (grups de termes per a quadres qualitativament semblants però diferents des del punt de vista quantitatiu), que alhora s'agruparan en 30 aparells i sistemes (per exemple respiratori, pell i annexos, hepatobiliar, etc.). Per facilitar la localització de "termes preferents", el Diccionari disposa de termes sinònims.

- c) Informació sobre els fàrmacs administrats, preferentment el seu nom comercial. S'indica la pauta de dosificació, la durada i la indicació del tractament d'acord amb els codis atorgats en el llibre International Classification of Diseases (ICD) de l'OMS. També hi consta la via d'administració, a més del fàrmac o fàrmacs que es consideren sospitosos d'haver produït la reacció descrita.
- d) Altres dades bàsiques i comentaris addicionals del centre nacional. Si hi ha hagut reexposició al fàrmac implicat, es pot transmetre informació sobre la reaparició o no de la simptomatologia. També es poden fer constar els factors predisposants o contributius en cas que calgui, així com l'avaluació de la relació causal fàrmac-reacció que ha establert cada centre nacional.

El funcionament del Programa Internacional de Farmacovigilància coordinat per l'OMS s'exposa a la figura 1 (Laporte i Capellà, 1985).



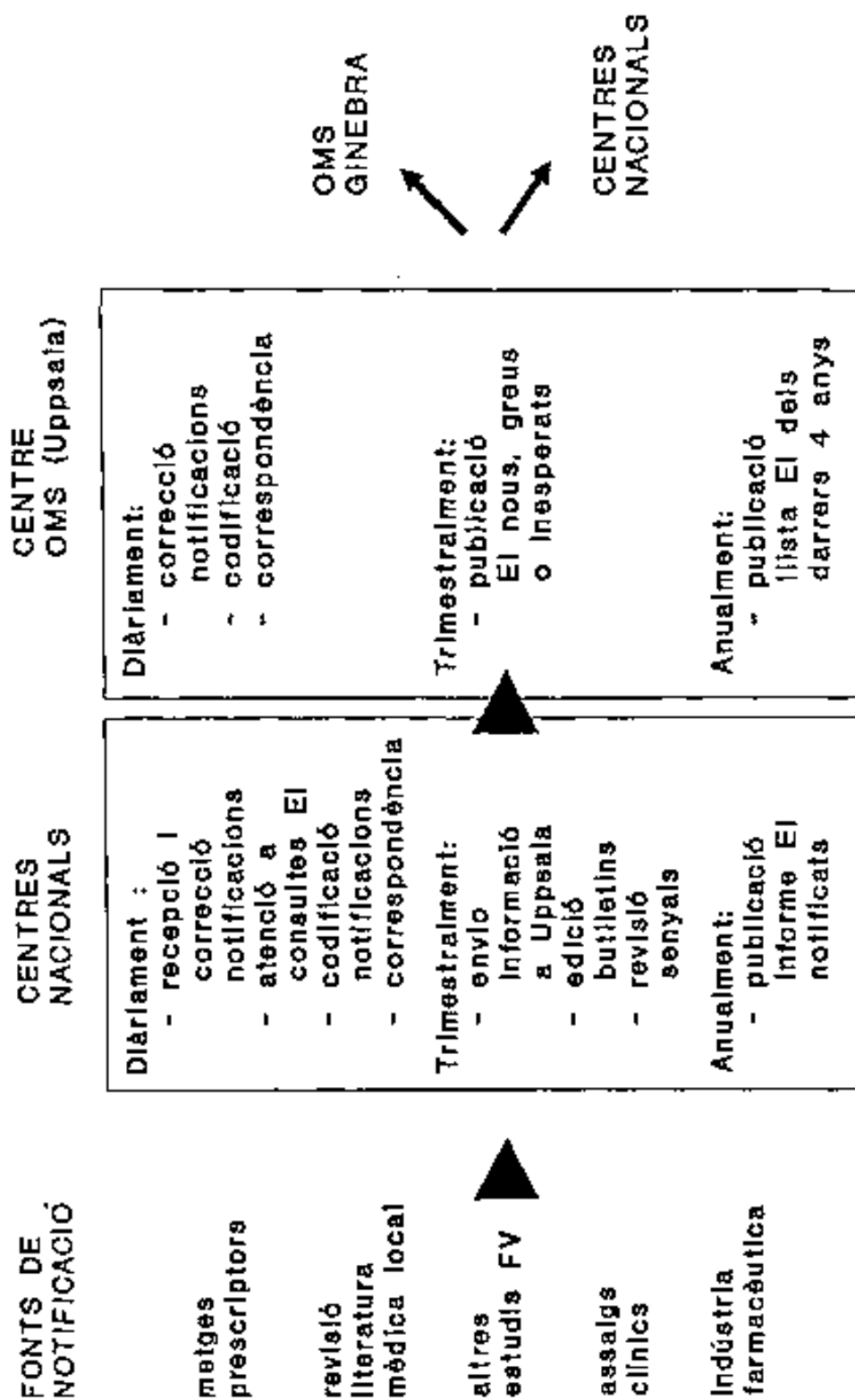


Figura 1.- Diagrama de funcionament del Programa Internacional de Farmacovigil·lència de l'OMS.

Els diferents centres nacionals recullen les notificacions, les codifiquen, avaluen i estableixen el grau de sospita o la relació de causalitat. Després es processen i, cada tres mesos, es remeten al centre internacional.

Per obtenir el nombre més elevat possible de notificacions, a cada centre nacional es duen a terme diferents activitats opcionals: distribució de recordatoris, targetes i informes o butlletins, participació en programes de formació o actualització dels metges prescriptors i atenció de consultes terapèutiques, entre altres.

Des de l'inici del Programa, el nombre de notificacions enviades pels centres nacionals ha anat creixent progressivament, així com la incorporació i participació de nous països. En l'actualitat es reben entre 50.000 i 70.000 notificacions a l'any.

Aquest volum d'informació creixent ha obligat a informatitzar el sistema i s'ha creat un banc de dades totalment basat en memòries en discos, que permet accedir a les dades a través d'una terminal d'ordinador i que accelera el temps de processament. El banc de dades INTDIS (International Drug Information System) està integrat per diferents arxius, tots connectats a través de certs camps comuns i comprèn tota la informació referent a les notificacions (dades del pacient, descripció de la reacció adversa, informació sobre els fàrmacs presos, etc.), a més del diccionari de terminologia de les reaccions,

la classificació internacional de malalties (codis de l'ICD) i un diccionari de medicaments format per tots aquells fàrmacs esmentats en les notificacions i classificats segons el sistema de la Classificació Terapèutica i Química Anatòmica Internacional.

Tal com s'ha esmentat anteriorment, un dels principals objectius del Programa és el de ser un sistema de generació precoç de senyals. Per tant, apart d'aconseguir un volum elevat de notificacions, cal el seu ràpid processament i anàlisi. Amb aquest objectiu s'ha distribuït la revisió dels diferents òrgans i sistemes entre els centres nacionals participants. Si es detecten noves senyals d'interès, s'envia un resum als altres participants i en algunes ocasions es publica una comunicació a alguna revista mèdica (Olsson et al., 1985; Stricker et al., 1986).

El Centre Col·laborador distribueix la informació nova a tots els altres centres en forma de documents trimestrals, i en cas que calgui, pot proporcionar dades referents a reaccions determinades per a reforçar possibles senyals. A més, a través de la publicació trimestral i de circulació restringida WHO Adverse Drug Reactions Newsletter, els diferents centres disposen d'informació sobre mesures reguladores referents a problemes de seguretat dels medicaments en altres països del Programa, problemes de seguretat dels medicaments en discussió, etc.

Anualment es publica un compendi de totes les notificacions rebudes en els darrers quatre anys a tots els països participants en el Programa.

El banc de dades de l'OMS permet obtenir perfils de reaccions notificades per a un fàrmac en particular i per països, estudiar casos concrets amb les notificacions completes i comparar els efectes indesitjables de fàrmacs anàlegs. En general les dades recollides amb aquest programa poden servir com a informació bàsica per al plantejament i disseny d'estudis més específics sobre factors predisposants dels riscos considerats, per a endegar altres estudis epidemiològics i per a la presa de decisions reguladores per part dels organismes nacionals encarregats del registre a cadascun dels països participants.

#### 1.2.10. El Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV)

L'inici de la farmacovigilància a Espanya presenta un considerable retard respecte a altres països. El 12 de novembre de 1973 l'aleshores anomenat Ministeri de Governació va promulgar una Ordre Ministerial en la qual s'establia l'obligatorietat per part dels metges i dels laboratoris farmacèutics de notificar els efectes indesitjables de medicaments a la Direcció General de Sanitat, a través del Centre Nacional de Farmacobiologia -centre nacional de control tècnic dels medicaments (BOE 287, 1973). Aquesta Ordre pretenia posar les bases

per al control de les reaccions adverses a medicaments però la manca d'infraestructura apropiada i del desenvolupament i compliment de la normativa la varen fer poc o gens operativa. Aquest fet tenia lloc en el marc d'una falta total de criteris en la política del registre de medicaments així com de la promoció del seu ús racional. La situació es prolongà fins entrada la dècada dels vuitanta. L'any 1982 no existia cap sistema oficial de farmacovigilància consolidat.

Fins a principis de 1982, les activitats de farmacovigilància a Espanya es reduïen a dos programes organitzats per la Divisió de Farmacologia Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona (DFCUAB). El primer era un programa de vigilància intensiva de pacients monitoritzats, que seguia els mètodes del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP), que es realitzà durant un any en un hospital pediàtric de Barcelona. El segon estudi fou un seguiment longitudinal de més de 600 pacients ambulatoris tractats amb anticoagulants orals.

El maig de 1982 el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social otorgà un ajut institucional a la DFCUAB per tal d'iniciar una fase pilot d'un programa de farmacovigilància basat en la notificació espontània que s'anomenà "Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. La Targeta Groga".

Es preparà una base de dades sobre el consum de medicaments per tal

de poder utilitzar aquestes dades com a "denominadors" i calcular estimacions de riscos. Es va constituir un comitè consultiu en el qual s'inclogueren membres de gairebé totes les especialitats mèdiques, un epidemiòleg i un especialista en bioestadística.

Inicialment el programa fou patrocinat pel Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears i les Facultats de Medicina de les dues universitats catalanes. Durant el mes de novembre del mateix any 1982 s'envià a tots els metges col·legiats de Catalunya (aproximadament uns 18.000 metges) un tríptic explicatiu on s'exposava la necessitat de la farmacovigilància, el funcionament i les finalitats del programa. A més es dissenyà l'imprès de notificació o targeta groga seguint el model existent a altres països participants en el Programa Internacional de l'OMS i es distribuïren versions en català i castellà a tots els metges de Catalunya. Seguidament s'inicià la presentació del programa en reunions hospitalàries i extrahospitalàries amb professionals mèdics i també amb metges dels laboratoris farmacèutics, tasca que es continua realitzant amb regularitat per part de les persones encarregades del desenvolupament del programa i que alhora informa dels resultats obtinguts amb el mateix.

El mes d'agost de 1983 la Direcció General de Farmàcia del Ministeri de Sanitat i Consum s'interessà pel projecte, el va integrar al Pro-

jecte, el va integrar al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS i va designar la DFCUAB com a centre representant espanyol. D'aquesta manera va nèixer el Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV).

Des de 1983 la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris s'ha fet càrrec del desenvolupament del programa, que continua estant coordinat pel Centre de Catalunya. Aquest centre reuneix la informació generada per tots els centres, la revisa i l'envia codificada al Centre de l'OMS a Uppsala. A més s'encarrega de la formació dels especialistes que s'ocupen de la farmacovigilància als altres centres regionals.

Durant l'any 1985 el SEFV es feu extensiu a les Comunitats Autònomes de Navarra -a través del Servei de Farmacologia Clínica de la Clínica Universitària de Navarra a Pamplona- i de Cantàbria -en el Departament de Farmacologia de l'Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla" a Santander. El Centre de la Comunitat Valenciana, ubicat a la Conselleria de Sanitat i Consum de la Generalitat Valenciana, inicià les seves activitats de farmacovigilància el novembre de 1986. El centre de Castella-Lleó començà l'abril de 1986 una fase pilot de recollida de dades en el Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de Valladolid i s'integrà al SEFV l'any 1988 (Carvajal i Martín, 1988).

S'han establert centres en altres comunitats autònomes (Euskadi, Galícia, Andalusia, Castella-La Manxa) després que el personal responsable de cada centre seguís una estada de formació en el centre nacional o coordinador. S'espera que cap a l'any 1992 es cobreixi la totalitat del territori nacional.

Mestrestant i a través d'una Ordre Ministerial promulgada el 25 de juny de 1985 (BOE 165, 1985) modificada el gener de 1987, es constituí la Comissió Nacional de Farmacovigilància com a òrgan consultiu del Ministeri de Sanitat i Consum pel que respecta als efectes indesitjables dels medicaments, amb competències en l'acreditació de nous centres regionals i en la coordinació d'estudis en farmacovigilància. Els seus components van ser elegits entre professionals i experts en el camp dels medicaments. Durant els anys 1987 i 1988 es van acordar 7 resolucions de retirada de diferents productes del mercat farmacèutic espanyol, 11 modificacions de les indicacions de diferents fàrmacs, 3 resolucions d'informació als professionals sanitaris i una revisió de la classificació per grup terapèutic, d'entre gairebé quaranta temes tractats (Olalla, 1989).

D'altra banda, la Llei General de Sanitat (lleï 14/1984 del 25 d'abril) confirmà la necessitat de la farmacovigilància i l'obligatorietat de la notificació dels efectes indesitjables. Així, l'article 99 diu:

"Els importadors, fabricants i professionals sanitaris tenen l'obli-



gació de comunicar els efectes adversos causats per medicaments i altres productes sanitaris, quan d'ells se'n pugui derivar un perill per a la vida o la salut dels pacients".

L'avantprojecte de la Llei del Medicament, en un dels seus capítols, recull també alguns aspectes de la farmacovigilància (l'estructuració del SEFV, l'obligatorietat de la notificació, etc.). Aquestes mesures reguladores reconeixen la importància d'establir sistemes de farmacovigilància però sovint obliden el caràcter científic i multidisciplinari d'aquestes activitats.

En l'actualitat el SEFV ha quedat consolidat com a un programa permanent en expansió, amb una metodologia comú a la del Programa Internacional de l'OMS pel que fa a la notificació espontània i en col·laboració amb les administracions sanitàries centrals i autonòmiques.

### 1.3. LES REACCIONS ADVERSES HEPÀTIQUES INDUÏDES PER FÀRMACS

El fetge és el principal òrgan responsable de la metabolització de nombrosos fàrmacs que, particularment després de la seva administració per via oral, hi arriben a través de la vena porta. Això el podria fer especialment susceptible de patir efectes indesitjables produïts per medicaments.

### 1.3.1. Antecedents històrics

No s'ha establert amb precisió quan es va identificar per primera vegada l'efecte nociu d'un fàrmac sobre el fetge.

Sembla que les propietats hepatotòxiques d'alguns bolets com l'Amanita phalloides ja es coneixien des de l'època dels romans i, segons s'explica, aquest bolet va ser el responsable de la mort de l'emperador Claudi enverinat per Agrippina per tal d'obtenir el tron per al seu fill Neró (Enciclopèdia Britànica, 1959).

Una de les primeres descripcions farmacològiques podria molt bé ser la feta per Bang l'any 1774. Aquest autor va relacionar alteracions cròniques del fetge amb l'ús d'arsènic (Bang, 1794). L'any 1860 es va descriure un cas de degeneració grassa del fetge degut a una intoxicació per fòsfor, i cap a finals del segle XIX es va establir -primer de manera experimental i després en humans- l'associació entre alguns quadres hepàtics i l'ús de cloroform i de tetraclorur de carboni (Ostertag, 1889). Un cop reconeguda la seva hepatotoxicitat, el cloroform, el tetraclorur de carboni i els derivats arsenicals inorgànics es varen retirar del mercat.

Però la majoria dels efectes hepatotòxics produïts pels fàrmacs que s'utilitzaven en la primera meitat del segle XX va tardar en identificar-se, bé que es van detectar alguns problemes puntuals. L'any

1923, Worster-Drought va descriure una lesió hepàtica de tipus idiosincràtic en un malalt que havia pres cincofè (Worster-Drought, 1923), mentre que els primers casos de colestasi intrahepàtica relacionada amb fàrmacs (arsfenamina) es van identificar l'any 1940 (Hanger et al., 1940). A partir de mitjans de segle el descobriment de nous quadres d'hepatotoxicitat es produí de manera més ràpida. L'any 1958 es van observar els primers casos d'hepatitis associats a l'anestèsic halotà, així com a la clorpromazina i a alguns derivats fenotiazínics. De fet, la toxicitat hepàtica de les fenotiazines es coneix des de la seva introducció en terapèutica cap els anys cinquanta (Baillie et al., 1989). A partir d'aquest moment i al llarg de les dècades següents la llista de possibles fàrmacs hepatotòxics ha passat a incloure més de sis-cents principis actius entre els quals s'igclouen des de nombrosos antibiòtics com la tetraciclina, sulfamides i tuberculostàtics, fins a antiepilèptics, laxants com l'oxifenisatina, analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals, el contrast radiològic diòxid de tori, contraceptius hormonals i antineoplàstics entre altres (Ludwig i Axelsen, 1983; Biour et al., 1986; Biour et al., 1987).

Malauradament, aquesta llista de possibles agents causals té tendència a anar-se ampliant a mesura que el mercat farmacèutic s'expandeix i augmenta el nombre de consumidors degut entre altres raons, a un envelliment de la població i a un augment de la natalitat en determinades àrees. A més, l'ús cada cop més extens de plantes medicinals,

substàncies d'altra banda amb poca documentació clínica científica tant pel que fa a la seva eficàcia com sobretot pel que fa als seus efectes indesitjables, introdueix un nou element de risc extraordinàriament difícil de mesurar o definir.

### 1.3.2. Epidemiologia

La importància de l'estudi de les alteracions hepàtiques induïdes per fàrmacs no rau en la seva freqüència -presenten una baixa incidència (Beard et al., 1986)- sinó en la seva gravetat potencial i en la seva mortalitat respecte a altres tipus d'efectes indesitjables -com els cutanis i digestius-, així com pel fet de ser sovint causa de confusió diagnòstica.

Alguns autors estimen que tan sols en un 2 a 5% dels pacients icterics que ingressen a l'hospital el quadre es deu a alguna causa medicamentosa (Zimmerman, 1978; Miller, 1976). D'altra banda, un 3 a 6% de les notificacions de reaccions adverses a medicaments rebudes a alguns centres participants en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, així com a Catalunya, són alteracions de tipus hepàtic (Dossing i Andreasen, 1982; Capellà et al., 1988). En un estudi fet a un Hospital de Madrid, un 8% dels casos diagnosticats d'hepatitis crònica activa era d'origen iatrogènic (Martínez Montiel

et al., 1988).

S'han publicat taxes d'incidència per a pocs fàrmacs i aquestes varien àmpliament, segons els autors i el tipus de lesió descrit, des de valors inferiors a 0,001% per a l'halotà fins a un 5% per a la metildopa (vegeu les taules 9 i 10) (Lewis i Zimmerman, 1989; Stricker i Spoelstra, 1985). No obstant als Estats Units, aproximadament un 25% dels casos d'hepatitis fulminant podrien estar relacionats amb la ingesta de medicaments (Trey et al., 1968) i al voltant d'un 12-14% de les reaccions adverses mortals notificades als centres de farmacovigilància de Dinamarca i del Regne Unit es deu a problemes hepàtics (Tygstrup i Poulsen, 1987; Committee on Safety of Medicines, 1985a). A Catalunya representen aproximadament un 7% del total d'esdeveniments mortals.

S'ha dit que les alteracions hepàtiques produïdes per alguns medicaments són més freqüents entre les dones i en la població d'edat avançada -grups d'altra banda amb més tendència a la polimediació (Nolan i O'Malley, 1988). A l'Hospital de Beaujon (França) les hepatitis medicamentoses són un 44% del total d'hepatitis agudes en persones de més de 50 anys (Benhamou, 1988). Tanmateix, si es té en compte que els vells prenen un nombre més elevat de medicaments i per tant el risc que presenten és superior, no està clar que aquest grup de població sigui especialment susceptible, excepte per a alguns grups de fàrmacs com el benoxaprofè i l'halotà. El que sembla clar, però, és

Taula 9.- Incidències estimades d'augment subclínic dels enzims hepàtics per alguns fàrmacs (Lewis i Zimmerman, 1989).

Fàrmac	%
Clorpromazina, fenitoïna, amiodarona, perhexil·lina, papaverina, cisplati, àcid nicotínic, valproat, heparina, nafcil·lina, 6-mercaptapurina, troleandomicina	20-50
Isoniazida, ketoconazol, andrògens, estolat d'eritromicina, etretinat	10-20
Penicil·lamina, quenodesoxicolat, flucitosina, disulfiram	5-10
Salicilats, sals d'or, sulfamides, dantrolè, sulfonilurees, quinidina, tiabendazol, ticarcil·lina, antidepressius tricíclics, etionamida	<5

Taula 10.- Incidències estimades d'hepatitis clínica o d'icterícia per alguns fàrmacs (Lewis i Zimmerman, 1989).

Fàrmac	%
Àcid p-aminosalicílic, troleandomicina dapsona, quenodesoxicolat	>2
Lovastatina, ciclosporina, dantrolè	1-2
Isoniazida, àcid p-aminosalicílic, amiodarona	1
Fenitoïna, sulfamides, clorpromazina	0,5-1
Sals d'or, salicilats, metildopa, clorpropramida, estolat d'eritromicina	0,1-0,5
Ketoconazol, contraceptius orals	<0,01
Hidral·lazina, halotà	<0,001
Penicil·lina, enfluorà, cimetidina, ranitidina	<0,0001

que quan l'hepatotoxicitat apareix presenta una gravetat i una mortalitat més elevades que les altres reaccions adverses (Baillie et al., 1989; Woodhouse et al., 1986). D'altra banda, els nens presenten una major susceptibilitat de desenvolupar certs tipus d'efectes indesitjables hepàtics, com per exemple canvis grassos microvesiculars per alguns fàrmacs com l'àcid valproic (Zimmerman i Ishak, 1982) i els salicilats (Zimmerman, 1974; Starko et al., 1980).

Degut a la immaduresa d'algunes vies de metabolització hepàtica, els nadons poden presentar amb més facilitat icterícia per alguns fàrmacs que interfereixen amb el metabolisme de la bilirubina, com per exemple la novobiocina, les sulfamides i la rifampicina (Sherlock, 1972).

L'obesitat podria ser un factor de risc per a l'hepatotoxicitat deguda a alguns fàrmacs, com per exemple l'halotà i el metoxifluorà. L'embaràs s'ha associat a una degeneració grassa del fetge amb l'ús concomitant de tetraciclines a dosis elevades i generalment per via intravenosa (Kunelis et al., 1965; Davis, 1968).

La toxicitat hepàtica associada a l'ús de salicilats i a altres anti-inflamatoris no esteroïdals s'ha observat amb més freqüència entre les dones amb malalties del col·lagen -grup de població que d'altra banda consumeix més medicaments- i en nens amb artritis reumatoide, febre reumàtica o lupus eritematós sistèmic -població que en general rep dosis més elevades (Lewis, 1984; Zimmerman, 1978a; Zimmerman,



1974; Arnau de Bolós et al., 1980; Seaman et al., 1974; Travers i Hughes, 1978; Rich i Johnson, 1973; Anònim, 1974; Seaman i Plotz, 1976; Prescott, 1986). Els pacients d'edat avançada també constitueixen un grup especial de risc de presentar quadres d'hepatitis colestàsica associats a insuficiència renal amb l'ús de benoxaprofè. Aquest derivat de l'àcid propiònic té un temps de vida mitjana en els ancians de més de 100 hores, fet que afavoreix l'acumulació de metabòlits tòxics tant per al fetge com per al ronyó. Degut a aquests El, l'any 1982 es va retirar del mercat, poc després de la seva introducció en terapèutica (Committee on Safety of Medicines, 1982; Goudie et al., 1982; Stricker i Spoelstra, 1985).

La ingesta simultània de fàrmacs inductors enzimàtics i altres fàrmacs potencialment hepatotòxics pot augmentar els efectes indesitjables dels segons sobre el fetge (Okey et al., 1986). Per exemple, la isoniazida és més hepatotòxica combinada amb la rifampicina (inductor enzimàtic) i el fenobarbital potencia la toxicitat de l'halotà, tant en humans com en animals d'experimentació (Pessayre et al., 1977; Nomura, 1986). L'administració de substàncies que induïxen els enzims microsomals, com la fenitoïna, produeix elevacions de la gamma-glutamil transpeptidasa sèrica (Sherlock, 1988) i l'ús crònic d'alcohol augmenta considerablement la toxicitat del paracetamol, metotrexat, nitrosamines, halotà i altres, perquè induïx la fracció 3a del citocrom P-450, enzim que intervé en la generació de metabòlits actius (Sherlock, 1988; Seef et al., 1986).

En l'actualitat es reconeix el paper del polimorfisme genètic en el metabolisme i la toxicitat hepàtica d'alguns fàrmacs (vegeu el proper apartat sobre Mecanismes d'hepatotoxicitat), però en canvi, no està clar que la malaltia hepàtica prèvia predisposi a l'aparició d'hepatotoxicitat per fàrmacs (Maddrey i Boitnott, 1977; Sherlock, 1988; Zimmerman, 1978a).

### 1.3.3. Mecanismes d'hepatotoxicitat

El potencial hepatotòxic dels medicaments és molt variable. Hi ha substàncies com el fòsfor que produeixen una lesió hepàtica en la majoria de les espècies. N'hi ha d'altres que només ho fan en una petita proporció de la població exposada, com seria el cas de la penicil·lina, que molt rarament està implicada en alteracions hepàtiques malgrat els milers de pacients exposats. Entre aquests dos extrems es troben les substàncies que produeixen lesió hepàtica per un mecanisme de toxicitat intrínseca o per idiosincràsia.

Els mecanismes pels quals els fàrmacs poden produir una lesió hepàtica són múltiples, complexos i sovint, poc coneguts.

Clàssicament s'han dividit en dos grans grups:

1. Tipus I o toxicitat directa (també anomenada intrínseca).
2. Tipus II o reaccions idiosincràtiques.

#### 1.3.3.1. Reaccions de tipus I o de toxicitat directa

Segons la classificació de Rawlins i Thompson correspondrien al tipus A. Es caracteritzen perquè es poden predir, depenen de la dosi i generalment són reproduïbles en animals d'experimentació; per tant, podrien ser detectades en les fases prèvies a la comercialització d'un fàrmac (vegeu la taula II).

Els preparats que presenten aquest tipus de toxicitat són sovint retirats del mercat (benoxaprofè, tetraclorur de carboni, cloroform, àcid tànic, etc.).

La toxicitat és conseqüència de l'efecte del fàrmac sobre el teixit hepàtic bé de manera directa (hepatotoxines directes), o més freqüentment a través de la formació de metabòlits intermedis (hepatotoxines indirectes), per mediació dels enzims microsomals hepàtics (citocrom P-450). Aquests compostos reaccionen amb macromolècules de l'hepatòcit i produeixen una destrucció dels constituents cel·lulars. En aquest procés es formen radicals lliures que, més tard, s'uneixen

**Taula 11.-** Diferències entre les reaccions hepàtiques per toxicitat directa i les idiosincràtiques.

	Toxicitat directa	Idiosincràsia	
		Metabòlica	Immunoal·lèrgica
Incidència	alta	baixa	baixa
Inici	ràpid (dies)	variable (1 setm-12 m)	variable (1-5 setm)
Reproductibilitat en animals d'experimentació	+	-	-
Relació dosi-efecte	+	+/-	-
Reacció a la reexposició	ràpid (dies)	1-2 setm	ràpida (dies)
Signes d'hipersensibilitat	-	-	+/-
Efecte dels inductors enzimàtics	↑ toxicitat	↑ toxicitat	no efecte
Tipus de lesió	necrosi zonal i/o esteatosi. Coolestasi	necrosi o coolestasi	necrosi o coolestasi
Exemples	paracetamol, CCl <sub>4</sub> , metotrexat, tetraciclins, esteroides 17-alquils substituïts, oxifenisatina, ticrinafè	isoniazida, halotà, hidral·lazina, valproat sòdic, ketocozol, metil dopa	fenitoïna, PAS, halotà, clorpromazina, fenilbutazona, sulfamides, eritromicina

mitjançant enllaços covalents a les proteïnes i als àcids grassos insaturats de les membranes cel·lulars, produint la peroxidació dels lípids i la lesió d'aquestes membranes (Pla et al., 1988; Sherlock, 1988; Zimmerman, 1978b) (vegeu la figura 2).

En general, tant les hepatotoxines directes com les indirectes poden actuar:

- a) alterant la composició o fluïdesa de les membranes, produint canvis de la seva permeabilitat, o bé modificant l'activitat enzimàtica o de transport associada a ella;
- b) generant hipòxia o dèficit de metabòlits essencials per a la viabilitat de l'hepatòcit;
- c) produint metabòlits intermedis reactius que poden interactuar i lesionar els constituents cel·lulars i alterar les propietats intrínseques de les membranes; o bé
- d) per un mecanisme mixt.

Les lesions histopatològiques característiques són la necrosi de tipus centrizonal, on s'hi troba la major concentració de citocrom P-450 (per exemple per tetraclorur de carboni i paracetamol) (Clawson, 1989), la degeneració grassa o esteatosi (per exemple per

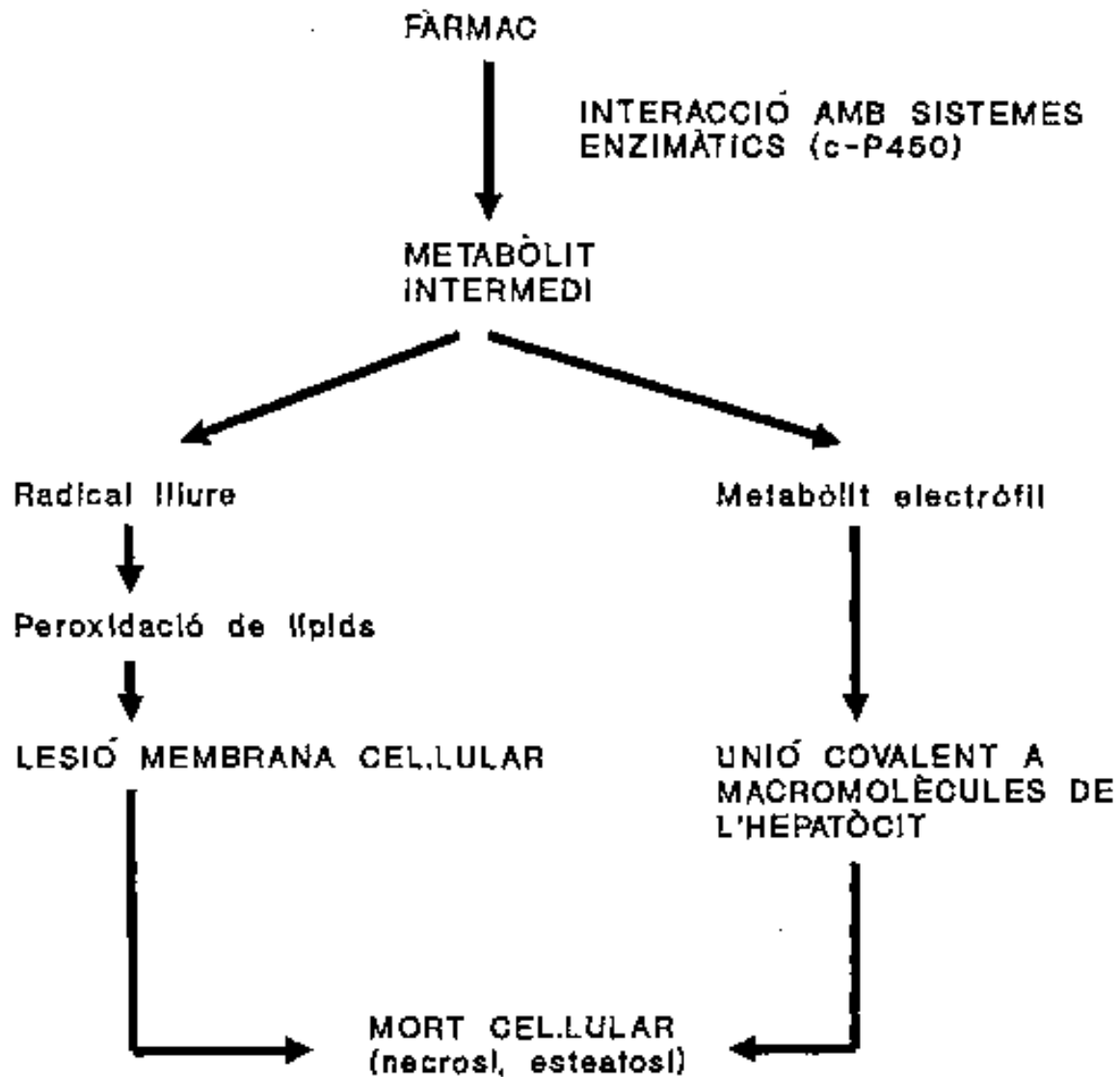


Figura 2.- Mecanisme de l'hepatotoxicitat mediada per metabòlits o hepatotoxines indirectes.

tetraciclines, etanol i metotrexat) o la colestasi, bé per interferència amb l'excreció biliar (per exemple per esteroides 17-alquil-substituïts) o bé per interferència amb el transport o conjugació de la bilirubina (per exemple per rifampicina) (Zimmerman, 1978b).

### 1.3.3.2. Reaccions de tipus II o idiosincràtiques

Es caracteritzen perquè no es poden preveure, no són reproduïbles en animals d'experimentació i no presenten relació amb la dosi administrada (vegeu la taula 11).

Les reaccions idiosincràtiques poden ser d'hipersensibilitat o immunoal·lèrgiques, o bé d'idiosincràsia metabòlica. Aquestes darreres poden ser degudes a característiques individuals d'origen genètic o a altres causes de vegades desconegudes. En tots els casos la formació de metabòlits intermedis reactius és el pas fonamental.

En les reaccions immunoal·lèrgiques el metabòlit reactiu actua com a haptè i s'uneix a macromolècules de l'hepatòcit per formar un complex amb propietats immunogèniques, induïnt, per tant, una reacció immunològica que pot desencadenar la mort cel·lular. Fins el moment, es desconeix el paper que la immunitat humoral i cel·lular juguen en aquest procés.

Alguns autors suggereixen com a mecanisme de la hipersensibilitat produïda per alguns fàrmacs la toxicitat cel·lular dependent d'un anticòs, és a dir, una reacció de tipus II segons la classificació de Coombs i Gell (Calmus et al., 1987; Pohl et al., 1988) i afegeixen que, en alguns casos, com per a l'halotà i la desapareguda isaxonina també s'ha de considerar la participació de la immunitat cel·lular (Hubbard et al., 1988; Pohl, 1989). Mentre que Lewis i Zimmerman apunten que el mecanisme implicat en tot cas no seria per immunocomplexos circulants o de tipus III (Lewis i Zimmerman, 1989), Stricker i Spoelstra constaten que el patró clínic de toxicitat per alguns fàrmacs com la fenitoïna i l'àcid paraaminosalicílic podria comparar-se a la malaltia del sèrum (Stricker i Spoelstra, 1985).

Les característiques que configuren aquest tipus de reacció s'indiquen a la taula 11. Aquestes podrien resumir-se en dos punts:

- a) l'associació de la lesió hepàtica a manifestacions extrahepàtiques d'hipersensibilitat, com per exemple, erupció cutània, febre, artràlgies, eosinofília i nefritis, i
- b) la recurrència de la lesió en un curt interval de temps després de la readministració del fàrmac implicat.

En les reaccions d'idiosincràsia metabòlica l'alteració hepàtica pot produir-se per una concentració anormalment elevada del metabòlit re-



actiu deguda a causes genètiques o a altres causes. Entre les primeres cal esmentar:

- a) la presència en algunes persones d'un cert tipus de citocrom P-450 que podria donar lloc a una concentració més elevada del metabòlit reactiu (Larrey et al., 1985), o bé
- b) deficiències genètiques en alguns sistemes enzimàtics conversors dels metabòlits intermedis.

En aquests moments, i mercès als avenços en el camp de la farmacogenètica, es reconeix la importància del paper del polimorfisme genètic en el metabolisme dels fàrmacs i en l'aparició d'efectes indesitjables (Horai i Ishizaki, 1987; Horai i Ishizaki, 1988; Brosen i Gram, 1989).

El control genètic de la via oxidativa i d'altres vies metabòliques, amb la participació de determinats isoenzims del citocrom P-450, és un dels factors que intervé en l'aparició de toxicitat per alguns fàrmacs. Així, s'ha vist que els individus fenotípicament metabolitzadors pobres de la debrisoquina poden presentar problemes després de l'administració d'aquest fàrmac, així com després de la d'un grup d'altres fàrmacs que segueixen la mateixa via metabòlica i que per tant cosegregen en aquest sentit amb la debrisoquina (alguns bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics, antidepressius tricíclics, propafenona,

etc.), degut a una acumulació del fàrmac o a un augment de la formació de metabòlits reactius tòxics. Aquest és el cas de l'hepatotoxicitat per maleat de perhexil·lina (Morgan et al., 1984). Malgrat que en alguns estudis de pacients amb lesió hepàtica per metoprolol (Larrey et al., 1988), antidepressius i altres fàrmacs com la isoniazida (Sherlock, 1988; Lewis i Zimmerman, 1989) no s'hagi pogut establir una relació clara entre l'hepatotoxicitat i el fenotipus metabolitzador (Larrey et al., 1989), caldrien més estudis al respecte i amb aquest tema s'obre un nou camp d'investigació de gran importància clínica i sanitària.

Altres causes que poden afavorir l'acumulació de metabòlits reactius són:

- a) la deplecció del glutatió de l'hepatòcit en situacions de dejú o alcoholisme, per exemple, en la toxicitat hepàtica per paracetamol en pacients alcohòlics (Seef et al., 1986), o bé
- b) la inducció del citocrom P-450 a conseqüència de l'administració concomitant de fàrmacs o d'altres substàncies inductores enzimàtiques, fet que comportaria la producció d'una quantitat més elevada de metabòlits reactius i, per tant, un risc més elevat d'hepatotoxicitat (Okey et al., 1986).

Les principals característiques pròpies de les reaccions d'idiosin-

cràsia metabòlica s'exposen a la taula 11.

Sovint, però, és difícil establir un frontera clara entre les reaccions d'idiosincràsia metabòlica i les altres. Per a nombrosos fàrmacs les reaccions d'hipersensibilitat poden traduir-se en una lesió hepàtica determinada si el medicament en qüestió presenta un cert potencial hepatotòxic intrínsec. Així, fàrmacs que sovint estan implicats en reaccions immunoal·lèrgiques, com la penicil·lina, tenen un baix potencial hepatotòxic intrínsec i rarament produeixen lesió hepàtica (Zimmerman, 1978a) mentre que altres substàncies com la fenitoïna, l'eritromicina i la fenilbutazona són potencialment hepatotòxiques i el quadre que desencadenen s'associa amb freqüència a manifestacions d'hipersensibilitat (Lewis i Zimmerman, 1989).

D'altra banda, els dos tipus de reaccions idiosincràtiques poden aparèixer per a un mateix fàrmac. Així per exemple, les disfuncions hepàtiques lleus descrites en nombrosos pacients que han rebut l'anestèsic halotà podrien relacionar-se amb hepatotoxicitat metabòlica, mentre que els quadres menys freqüents d'hepatitis fulminant semblen ser deguts a reaccions d'idiosincràsia immunoal·lèrgica (Neuberger i Williams, 1984; Hubbard et al., 1988).

Les lesions histopatològiques que configuren les reaccions de tipus II són molt variables. Poden incloure necrosi cel·lular (per exemple per halotà, isoniazida, metildopa, iproniazida), colestasi (per exem

ple per clorpromazina, eritromicina i sulfamides), reaccions granulomatoses (per exemple per fenilbutazona, allopurinol i hidral·lazina), quadres d'hepatitis crònica activa (per exemple per nitrofurantoina i metildopa), etc.

En resum, els principals factors que contribueixen a l'aparició d'una hepatitis medicamentosa són:

- a) síntesi exagerada de metabòlits actius en quantitats que excedeixen les capacitats normals de destoxificació del fetge;
- b) alteracions en els mecanismes de destoxificació;
- c) resposta immunitària inesperada.

#### 1.3.3.3. Altres mecanismes

Cal afegir, finalment, que alguns fàrmacs i agents químics poden tenir una acció carcinogènica o mutagènica sobre el fetge (per exemple cloroform, diòxid de tori), interferir amb el flux sanguini que arriba a l'hepatòcit (estrògens, propranolol) o bé empitjorar una malaltia hepàtica subjacent (precipitació de porfíria per barbitúrics, sulfamides i alguns antiepilèptics) (Stricker i Spoelstra, 1985).

### 1.3.4. Característiques clínico-patològiques

En general, els patrons d'alteració hepàtica són inespecífics i presenten unes característiques similars a les d'una lesió no relacionada amb la ingesta de fàrmacs. Poden variar des d'un augment lleu i transitori dels enzims hepàtics, amb absència de simptomatologia clínica aparent, fins a una hepatitis clínicament i biològica igual a una hepatitis vírica; o bé poden presentar-se en forma de quadres més greus d'hepatitis crònica activa, alteracions vasculars o tumorals.

Els diferents tipus clínico-patològics i les seves principals característiques es descriuen a les taules 12, 13, 14 i 15 (Stricker i Spoelstra, 1985; Benhamou, 1988; Zimmerman, 1978a; Zimmerman, 1978b; Lewis i Zimmerman, 1989; Zimmerman, 1987; Dossing i Andreason, 1986; Zimmerman, 1963; VanArsdel, 1982; Danan et al., 1987; Bank et al., 1983; Kaplowitz et al., 1985; Ludwig i Axelsen, 1983; Machnik, 1985; Maddrey i Boitnott, 1977; Sherlock, 1986; Sherlock, 1988; Wood i Powell, 1983):

#### 1.3.4.1. Característiques de les lesions hepàtiques agudes

La lesió hepàtica aguda pot ser de tipus citotòxic (citolític o hepatocel·lular), colestàsic o mixt (amb característiques de citòlisi i



colestasi alhora; vegeu la taula 12).

L'aparició d'icterícia no és constant i depèn del grau de lesió del parènquima hepàtic i de la integritat del sistema d'excreció biliar. La producció d'icterícia en el marc d'una alteració de tipus citotòxic, en general, s'associa a una mortalitat elevada, del 10% o més (Zimmerman, 1978a), mentre que una colestasi aguda presenta un bon pronòstic, sempre i quan es retiri la substància causant del quadre.

La definició bioquímica del caràcter citolític, colestàsic o mixt d'una hepatitis es pot establir en funció del quocient entre el valor de les transaminases (TA) i la fosfatasa alcalina (FA), prenent la determinació més elevada expressada en forma de múltiple del límit superior del valor normal. La determinació dels dos valors s'ha de fer de manera simultània i, si és possible, a l'inici del quadre (Danan et al., 1987). D'aquesta manera es poden definir:

- Citòlisi: només les TA estan augmentades o bé el quocient TA/FA és major o igual a 5.
- Colestasi: només la FA està augmentada o bé el quocient TA/FA és menor o igual a 2.
- Mixt: ambdues estan augmentades o bé el quocient TA/FA es troba entre 2 i 5.

Taula 12. Principals característiques de les lesions hepàtiques agudes induïdes per fàrmacs.

Tipus	Histologia	Bioquímica			Clínica	Exemples
		TA <sup>a</sup>	FA <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>		
Hepatocel·lular						
necrosi	Zonal (zona III, mediozonal, periportal), difusa o massiva (per idiosincràsia).	+++	+	-/0	Com hepatitis vírica. Perill fracàs hepàtic. De vegades signes d'hipersensibilitat. Elevada mortalitat.	Paracetamol, isoniazida, halotà, metildopa, iproniazida
degeneració	Mitosi, polinucleació, balonització, cossos acidòfils, infiltrat mononuclear.	++	+	-/0	Absent o inespecífica.	Nombrosos fàrmacs hepatotòxics a dosis baixes
esteatosi	Degeneració grassa micro/macrovèsicular, predomini centrolobular o periportal. Inclusions lipídiques. Lipogranulomes.	++	+	-/0	Similar a la síndrome de Reye. Elevada mortalitat.	Metotrexat, tetraciclines, àcid valproïc, alcohol, perhexil·lina, etionamida, amiodarona

(continua)

Taula 12.- (Continuació)

Tipus	Histologia	Bioquímica			Clínica	Exemples
		TA <sup>a</sup>	FA <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>		
granulomes	No caseosos, portals, lobul-lars, centrals. Inflamació portal.	+/0	+/0	-/0	Inespecífica. De ve-gades signes d'hiper-sensibilitat.	Al.lopurinol, fenilbutazona, sulfamides, sals d'or
Colestasi pura o canalicular	Bilis en hepatòcit i canalícies.	+	+	+/0 <sup>d</sup>	Icterícia, prujja. Bon pronòstic.	Esteroides anabolitzants, contrceptius orals
colangiolítica o hepatocana- licular	Ídem. Cert grau de necrosi.	++/+	++	++ <sup>d</sup>	Icterícia, prujja. De vegades signes d'hipersensibilitat. Bon pronòstic.	Clorpromazina, eritromicina, arsenicals, oli de colza desna- turalitzat
Mixt						

<sup>a</sup> TA = transaminases.

<sup>b</sup> FA = fosfatasa alcalina.

<sup>c</sup> C = colesterol.

<sup>d</sup> La bilirubina sèrica, 5-nucleotidasa i γ-glutamil transpeptidasa estan elevades.



Les alteracions de tipus citotòxic o hepatocel·lular inclouen la necrosi (zonal, difusa o massiva), la degeneració, l'esteatosi (macro i microvesicular) i els granulomes (Stricker i Spoelstra, 1985).

Els quadres de necrosi mimetitzen una hepatitis vírica aguda, amb grans augments de les TA -de 8 a 500 vegades els valors normals- i la FA normal o lleument aixecada -menys de 3 vegades els valors normals (Lewis i Zimmerman, 1989).

L'esteatosi hepàtica aguda presenta unes característiques clíniques, morfològiques i bioquímiques semblants a la degeneració grassa del fetge en l'embaràs o bé a la síndrome de Reye.

Els granulomes hepàtics poden ser una manifestació més d'una reacció d'hipersensibilitat i acompanyar-se d'alteracions de tipus citotòxic o colestàsic (per exemple per allopurinol, metildopa i sulfamides), o bé pot no haver-hi clínica de lesió hepàtica.

Els quadres de colestasi presenten unes característiques clíniques i bioquímiques semblants a les d'una obstrucció d'origen extrahepàtic. La icterícia i la pruija són les manifestacions clíniques més comunes, amb augments lleus o nuls de les TA, mentre que la FA presenta valors 2-3 vegades o més superiors als normals.

En general, el pronòstic dels quadres d'hepatotoxicitat aguda és bo i

el risc de cronificació és baix, tot i que en alguns casos, com en els produïts pel ketoconazol i l'halotà, el període de recuperació pot ser llarg. S'han descrit casos de cirrosi biliar com a complicació de quadres colestàsics per clorpromazina i amitriptilina, entre altres (Zimmerman i Lewis, 1987).

#### 1.3.4.2. Característiques de les lesions hepàtiques cròniques

Aquest grup inclou lesions de tipus hepatocel·lular (hepatitis crònica activa o persistent, cirrosi, esteatosi crònica, malalties de dipòsit, degeneració pseudo-alcohòlica) i de tipus colestàsic (colestasi crònica, cirrosi biliar, colangitis esclerosant) (vegeu la taula 13).

Els quadres d'hepatitis crònica presenten unes característiques semblants a l'hepatitis crònica activa autoimmunitària, amb predomini en el sexe femení, presència d'anticossos antinuclears i anti-múscul llis, hiperglobulinèmia, etc. Per a l'oxifenisatina són freqüents els fenòmens autoimmunitaris reversibles.

L'esteatosi crònica, a diferència de l'aguda, mostra poques manifestacions clíniques i en molts casos l'hepatomegàlia és l'únic signe present. En alguns casos (com en les produïdes per amiodarona, Corai-

Taula 13.- Principals característiques de les lesions hepàtiques cròniques incluídes per fàrmacs.

Tipus	Histologia	Bioquímica	Clínica	Exemples
Hepatocel·lular hepatitis crònica	Activa: infiltrat inflamatori, ponts de necrosi entre espais porta.  Persistent: infiltrat inflamatori, no creua espais porta. No ponts de necrosi. <sup>a</sup>	I γ-globulina (IgG), ac autoimmunes, disfunció hepàtica segons el grau d'afectació.	Absent. Evolució a cirrosi i insuficiència hepàtica.	Oxifenisatina, metildopa, nitrofurantoina, isoniazida, dantrolè, sulfamides, pro-piltiouracil.
cirrosi	Mòduls de regeneració (micro/macronodular), necrosi, fibrosi difusa. <sup>a</sup>	Augment enzims hepàtics. Disfunció hepàtica.	Signes d'insuficiència hepàtica. Hipertensió portal.	CCl <sub>4</sub> , alcohol, metotrexat, vitamina A, Coralgil <sup>b</sup> .
esteatosi i fibrosi	Balantització de l'hepatòcit, degeneració grassa, fibrosi espais porta i Disse. <sup>a</sup>	Augment enzims hepàtics. Signes de disfunció metabòlica.	Inespecífica. Evolució a cirrosi si no es retira el fàrmac.	Metotrexat, alcohol, Coralgil <sup>b</sup> , valproat sòdic, antineoplàstics, amiodarona.

(continua)

Taula 13.- (Continuació)

Tipus	Histologia	Bioquímica	Clínica	Exemples
malalties de dipòsit	Acúmul de fosfolípids i gangliòsids. Cossos d'inclusió en limfòcits sang perifèrica.	Normal tret en dany hepàtic crònic.	Manifestacions sistèmiques per dipòsit (neuropatia, pigmentació cutània).	Coralgile, <sup>b</sup> amiodarona, perhexilina, vitamina A, ferro.
<b>Colestasi</b>				
colestasi crònica intrahepàtica	Colestasi centrolobular, centrozonal i periportal. Bills en interlor hepatòcit, dilatació canalicles bil·liars, inflamació pericanalicular. En la cirrosi: colestasi i fibrosi.	FA, IC, TA +/0 <sup>c</sup> , bilirubina, fIgM, ac a-mitochondrials negatius.	Icterícia, pruija, xancomes.	Clorpromazina i altres fenotiazines, tolbutamida, esteroïdes anabolitzants, ciproheptadina, amitriptilina.
colangitis esclerosant	Edema epiteli ductal, distorsió llum canalicular.	FA, IC, TA +/0 <sup>c</sup> , bilirubina	Icterícia, dolor abdominal, síndrome tòxica.	5-fluoxuridina, <sup>d</sup> oli de colza desnaturalitzat.

<sup>a</sup> Poden aparèixer signes histològics de degeneració pseudo-alcohòlica.

<sup>b</sup> Coralgile conté 4-4' dietilaminoetoxihexestrol, fàrmac pseudo-alcohòlica utilitzat com a vasodilatador coronari en alguns països com el Japó.

<sup>c</sup> FA = fosfatasa alcalina; C = colesterol; TA = transaminases.

<sup>d</sup> En quimioteràpia intraarterial de tumors hepàtics.

gil® i perhexil·lina) apareixen lesions histològiques que la fan indistingible de la lesió hepàtica alcohòlica, amb degeneració hidròpica de l'hepatòcit, presència de hialina de Mallory i fibrosi.

Els quadres de fibrosi i cirrosi poden resultar de l'evolució d'una hepatítis crònica activa (per exemple per metildopa, nitrofurantoina, oxifenisatina o propiltiouracil), degeneració pseudo-alcohòlica, colestasi crònica (per exemple per carbamazepina i amitriptilina) o alteracions cròniques per metotrexat i etretinat (Lewis i Zimmerman, 1989). En estats avançats apareixen manifestacions clíniques d'hipertensió portal i d'insuficiència hepàtica.

En les malalties de dipòsit o fosfolipidosis per fàrmacs es troben acúmul·ls de fosfolípids i gangliòsids en els hepatòcits, cèl·lules de Kupffer i endotelials, i epitel·li canalicular biliar, similars als que poden aparèixer a la malaltia de Tay-Sachs, Neimann-Pick i altres fosfolipidosis. Les manifestacions hepàtiques són mínimes -hepatomegàlia- però pot haver-hi una afectació d'altres òrgans (pell, pulmó, tioroide i ulls).

S'ha descrit l'aparició de colestasi crònica i de quadres semblants a la cirrosi biliar primària com a seqüela de colestasi hepatocanalicular aguda per fenotiazines, arsenicals orgànics, ciproheptadina, tolbutamida i amitriptilina, entre altres (Zimmerman i Lewis, 1987). Clínicament destaca una franca icterícia. Presenta una menor infla-

mació portal i destrucció ductal en comparació amb la cirrosi biliar primària. El seu pronòstic és millor.

La infusió intraarterial de quimioteràpics antineoplàstics com la 5-fluoxuridina per al tractament de metàstasis hepàtiques produeix un tipus d'esclerosi biliar, clínicament, radiològica i histològica igual a la colangitis esclerosant (Bolton i Bowen, 1986). També s'ha descrit aquest quadre en alguns pacients afectats de la síndrome tòxica deguda a l'oli de colza desnaturalitzat (Díaz de Rojas et al., 1985; Solís-Herruzo et al., 1984), tot i que l'afectació hepàtica més comuna en aquesta síndrome va ser un tipus de colestasi colangiolítica semblant a la produïda per la clorpromazina.

#### 1.3.4.3. Característiques de les lesions hepàtiques vasculares

Es poden afectar tant els vasos grans com els petits, els sinusoides, l'artèria hepàtica i les seves ramificacions i el sistema porta. (vegeu la taula 14).

S'utilitza el terme de síndrome de Budd-Chiari per a fer referència a la trombosi de les grans venes hepàtiques, però qualsevol obstrucció del flux venós (malaltia veno-oclusiva, etc.) pot produir aquesta síndrome. Clínicament es presenta amb hepatomegàlia, ascites, dolor abdo

Taula 14. - Principals característiques de les lesions vasculars hepàtiques induïdes per fàrmacs.

Tipus	Histologia	Bioquímica	Clinica	Exemples
Malaltia veno-oclusiva	Flebitis vènules zona III, congestió, hemorràgia, necrosi. Circulació col.lateral. Component cirròtic.	↑ bilirubina, alteració enzims.	Hepatomegàlia dolorosa, ascites, icterícia, circulació col.lateral.	Azatioprina, doxorubicina, 6-tioguanina, <u>Symphytum officinale</u> <sup>a</sup> , <u>Senecio spp</u> <sup>b</sup>
Trombosi v. supra-hepàtiques (Sd. Budd-Chiari)	Necrosi centrolobular, dilatació sinusoidal i extravasació. Alteracions cròniques: fibrosi i regeneració periportal.	↑ bilirubina, alteració enzims.	Idem. Evolució o insuficiència hepàtica.	Contraceptius orals.
Dilatació sinusoidal Peliosi Hepàtica	Dilatació sinusoides que poden confluir.	Normal o inespecifica de disfunció hepàtica.	Hemoperitoneu per ruptura.	Contraceptius orals, esteroides anabolitzants.
Esclerosi hepatoportal i fibrosi perisinusoidal	Fibrosi perisinusoidal, col.lagen en espats Disse.	Normal o de disfunció hepàtica.	Hipertensió portal, evolució a insuficiència hepàtica. Signes d'intoxicació.	Vitamina A, arsenicals, Thorotrast, contraceptius orals.

<sup>a</sup> Planta medicinal anomenada consolida en català (Weston et al., 1987).

<sup>b</sup> Espècies de seneci entre les que s'hi troba l'herba cana i l'herba de Sant Jaume (Anònim, 1987a).

minal i icterícia lleu. Pot evolucionar a necrosi i insuficiència hepàtica, requerint intervenció quirúrgica o transplantament hepàtic. Els fàrmacs hi estan implicats en un 10% dels casos aproximadament, i entre ells els gairebé únics responsables són els contraceptius orals.

En la malaltia veno-oclusiva es produeix una oclusió concèntrica no trombòtica, dels petits vasos intrahepàtics, que pot progressar a cirrosi. Entre els fàrmacs implicats s'hi troben l'azatioprina i altres antineoplàstics, així com plantes medicinals que contenen alcaloides pirrolizidínics (Lewis i Zimmerman, 1989; Anònim, 1987a; MacGregor et al., 1989; Stricker i Spoelstra, 1985; Weston et al., 1987).

La peliosi hepàtica es diagnostica sovint a l'autòpsia, bé que en alguns casos aïllats pot aparèixer hemoperitoneu, per ruptura dels sinusoides, i abocar a un xoc hemorràgic amb possible desenllaç mortal. S'ha relacionat amb l'ús previ d'esteroides anabolitzants i més rarament amb contraceptius orals.

L'esclerosi portal i la fibrosi perisinusoidal poden manifestar-se amb simptomatologia d'hipertensió portal (hepatomegàlia, ascites, circulació col.lateral, etc.) i evolucionar a cirrosi i a insuficiència hepàtica. En casos d'intoxicació per vitamina A es troba un augment important de les cèl.lules d'Ito (lipòcits perisinusoidals) a



més d'altres manifestacions extrahepàtiques d'intoxicació, sobretot de tipus neurològic.

#### 1.3.4.4. Característiques dels tumors hepàtics

S'ha implicat un nombre relativament reduït de fàrmacs en la producció de tumors hepàtics (vegeu la taula 15). La relació entre els contraceptius orals, així com els esteroides anabolitzants, i l'aparició d'adenoma hepàtic està fora de dubte (Lewis i Zimmerman, 1989; Klatskin, 1977), mentre que l'associació entre aquests fàrmacs i el carcinoma hepatocel·lular està encara en controvèrsia (Forman et al., 1986; Neuberger et al., 1986). S'han descrit alguns casos d'adenomes hepàtics que han sofert una transformació a carcinomes hepatocel·lulars (Gyorffy et al., 1989). D'altra banda, està ben establerta la relació entre l'exposició al contrast radiològic Thorotrast® (diòxid de tori), al clorur de vinil i als derivats arsenicals i el desenvolupament d'angiosarcomes.

El diòxid de tori és l'únic preparat que fins ara s'ha relacionat amb colangiocarcinomes.

**Taula 15.- Principals característiques dels tumors hepàtics induïts per fàrmacs.**

Tipus	Histologia	Bioquímica	Clinica	Exemples
Adenoma hepatocel·lular	↑ vascularització, cèl·lules en trabècules, amb glucogen. No aberracions nuclears.	α-fetoproteïna, negativa.	Lesió que ocupa espai. Hemoperitoneu per ruptura.	Esteroides anabolitzants, estrògens.
Carcinoma hepatocel·lular	Relativa benignitat. Metàstasis vasculars i a limfàtics locals. Component cirròtic.	↑ α-fetoproteïna, ↑ prolina hidroxilasa, i gonadotrofina coriònica.	Dolor abdominal, síndrome tòxica, hemoperitoneu per ruptura.	Diòxid de tori, <sup>a</sup> andrògens (?), contraceptius orals.
Colangiocarcinoma	Maligne. Cèl·lules com epitel·li biliar. Formes glandulars i papil·lars.	α-fetoproteïna negativa. Signes de disfunció hepàtica.	Ictèrícia obstructiva, síndrome tòxica.	Diòxid de tori. <sup>a</sup>
Angiosarcoma	Maligne. Cèl·lules fusiformes en espais vasculars, nòduls hemorràgics, nuclis hipercromàtics, fibrosi sinusoidal.	Disfunció hepàtica. Anomalies hematològiques.	Hepatomegàlia, anèmia, CID, hemoperitoneu per ruptura. Mal pronòstic.	Diòxid de tori, <sup>a</sup> esteroides anabolitzants (?), arsenicals.

<sup>a</sup> En la histologia apareixen partícules de color marró fosc característiques.

### 1.3.5. Característiques de les alteracions hepàtiques produïdes per alguns grups de medicaments

Cada dia són més nombrosos els fàrmacs que es relacionen amb algun tipus de toxicitat hepàtica. Tant és així que per exemple a França s'ha creat una base de dades (HEPATOX) que recull tots els medicaments per als quals s'ha descrit alguna lesió hepàtica amb les cites bibliogràfiques corresponents i el tipus d'hepatotoxicitat que produeixen. Aquesta base de dades incloïa a finals de l'any 1986 unes 3.600 referències bibliogràfiques relacionades amb més de 600 fàrmacs (Biour et al., 1986; Biour et al., 1987).

A continuació es descriuen les principals característiques d'alguns d'aquests grups farmacològics.

#### 1.3.5.1. Anestèsics

L'ús de cloroform en l'anestèsia es va abandonar fa molt de temps degut a la seva provada toxicitat hepàtica. El mateix va succeir amb el tetraclorur de carboni, bé que oficialment es va retirar del mercat degut a la seva cardiotoxicitat (Zimmerman, 1978a). Altres anestèsics com el tricloroetilè o l'èter de vinil, totalment en desús en l'actualitat, també s'han relacionat amb alteracions hepàtiques.

Però el principal exponent d'aquest grup és l'halotà. Aquest fàrmac s'introduí en terapèutica l'any 1956 i adquirí gran popularitat ràpidament. Malgrat la controvèrsia inicial que provocà la descripció dels primers casos d'hepatotoxicitat, actualment aquesta associació està ben establerta.

L'hepatitis per halotà es pot presentar com a una disfunció hepàtica lleu relacionada amb un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica o bé com a una insuficiència hepàtica fulminant, que sembla ser deguda a una reacció d'idiosincràsia immunoal·lèrgica (Neuberger i Williams, 1984; Hubbard et al., 1988; Fujiwara et al., 1984; Satoh et al., 1986). La primera és de caràcter lleu i pot aparèixer fins en un 25 a 30% dels pacients exposats a l'halotà (Anònim, 1986; Neuberger, 1990). Els quadres d'hepatitis fulminant presenten una incidència baixa (entre 1/3.500 i 1/35.000 anestèsies) però una elevada letalitat (entre un 14 i un 71%) (Dossing i Andreasen, 1982; Inman i Mushin, 1978; Hutter i Andreasen, 1978; Oikkonen i Rosenberg, 1984).

En general l'hepatotoxicitat per halotà s'ha descrit més en dones (relació de 2:1) i amb antecedents d'al·lèrgia. L'obesitat és un factor predisposant així com les exposicions repetides en intervals curts de temps (inferiors a les 4 setmanes) (Neuberger i Williams, 1984; Neuberger, 1990). L'existència d'una malaltia hepàtica subjacent no n'augmenta el risc però sí la ingesta crònica d'alcohol. (Sherlock, 1988).

La presentació clínica varia des d'una forma asimptomàtica amb un augment lleu de les transaminases i de la bilirubina, fins a un quadre de necrosi hepàtica massiva que pot evolucionar a coma hepàtic i produir la mort. L'inici dels símptomes té lloc entre la 1<sup>a</sup> i la 2<sup>a</sup> setmana de l'exposició a l'halotà si no hi ha hagut un contacte previ i és de menys de 3 dies si han existit exposicions anteriors. La febre és el signe inicial més descrit. La icterícia apareix en la majoria dels pacients en les dues primeres setmanes del postoperatori. A més, el quadre es pot acompanyar de malestar general, anorèxia, nàusees i vòmits. Tan sols un 5-10% dels pacients presenta erupcions cutànies i en alguns pacients s'ha descrit la presència d'eosinofília.

El patró de lesió hepàtica més freqüent és de tipus hepatocel·lular i la histologia mostra necrosi, que pot ser de localització centronal o bé difusa (Stricker i Spoelstra, 1985).

S'han descrit alguns casos d'alteracions hepàtiques també de tipus citolític per altres anestèsics com l'enflorà i el metoxiflorà. L'isoflorà es considera segur pel que fa a l'hepatotoxicitat, bé que s'han notificat alguns casos ocasionals d'alteracions hepàtiques a la FDA nord-americana (Blogg, 1986; Allan et al., 1987; Eger, 1984; McLaughlin i Eger, 1984).

### 1.3.5.2. Antibiotics

Molts grups d'antibiotics i antiparasitaris s'han relacionat amb alteracions hepàtiques (eritromicina, tetraciclina, algunes penicil·lines semisintètiques com la cloxacil·lina, algunes cefalosporines, tuberculostàtics, sulfamides, dapsona, nitrofurantoïna, zidovudina i antifúngics com el ketoconazol entre altres) (Zimmerman, 1978a; Anònim, 1980; Stricker i Spoelstra, 1985).

Aquests fàrmacs poden produir hepatotoxicitat bé per un efecte tòxic directe (per exemple les tetraciclina administrades a dosis elevades per via intravenosa), per un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica determinat genèticament (per exemple la isoniazida) i/o per idiosincràsia immunoal·lèrgica (per exemple les sulfamides i la quinina). Sovint però, el mecanisme és desconegut.

#### 1.3.5.2.1. Eritromicina

Malgrat que en un principi l'estolat d'eritromicina semblà estar més relacionat amb la producció de quadres colestàsics que les altres sals i esters d'aquest fàrmac (Committee on Safety of Medicines, 1973), estudis posteriors han implicat també l'estearat (Inman i Rawson, 1983; Alcalay et al., 1986), l'etilsuccinat (Sullivan et al.,

1980; Funck-Brentano et al., 1983; Dihel et al., 1984; Anònim, 1988; Àvila et al., 1988; Sitges et al., 1988; Serrano i Ziad, 1990), el propionat (Pessayre i Benhamou, 1979; Funck-Brentano et al., 1983; Àvila et al., 1988; Sitges et al., 1988) i fins i tot s'ha descrit un cas d'hepatitis fulminant mortal relacionada amb l'ús per via intravenosa del lactobionat d'eritromicina (Gholson i Warren, 1990). S'han descrit alguns casos de reaccions d'hepatotoxicitat encreuada entre l'estolat i el propionat d'eritromicina (Tolman et al., 1974) així com entre el primer i l'etilsuccinat (Keeffe et al., 1982; Garcia Buey et al., 1989).

La incidència d'alteracions enzimàtiques lleus associades a l'estolat d'eritromicina és elevada -10 a 38% dels malalts exposats- mentre que els quadres d'hepatitis simptomàtica són menys freqüents. Es diu que els nens són menys susceptibles de presentar RAH per eritromicina (Zimmerman, 1978a).

El patró més comú és de colestasi o bé mixt. El quadre clínic apareix entre els 5 i 15 dies d'iniciar el tractament i és similar per a totes les sals i esters d'administració oral (Zafrani et al., 1979). Consisteix en dolor abdominal, nàusees, icterícia i pruija; aproximadament de la meitat dels pacients presenten febre i/o hepatomegàlia. No és freqüent l'aparició d'erupció cutània i la incidència d'eosinofília sembla ser més alta per a l'etilsuccinat i el propionat que per a l'estolat. En l'anàlisi es troba a més un augment de les

TA, bilirubina, FA i  $\gamma$ -GT. En la majoria dels pacients la recuperació és ràpida un cop retirat el fàrmac i es situa al voltant de les 2 ó 3 setmanes. La reexposició condueix a la reaparició de la simptomatologia en les primeres 24-48 hores.

La histologia mostra una colestasi centrilobular amb infiltrat mononuclear i eosinofílic portal i lobular. La presència de necrosi és rara.

El mecanisme és desconegut. Alguns autors suggereixen un mecanisme tòxic directe sol o bé associat a un fenomen immunitari, a través de la formació de complexos entre metabòlits actius de l'eritromicina i proteïnes de l'hepatòcit, que conduiria a una lisi cel·lular (Funck-Brentano et al., 1983; Biour et al., 1987). Altres apunten a una reacció d'hipersensibilitat a la molècula d'eritromicina (Stricker i Spoelstra, 1985; Biour et al., 1987).

#### 1.3.5.2.2. Ketoconazol

Des de l'inici de la seva introducció en terapèutica, cap a l'any 1980, ja es van detectar alteracions enzimàtiques subclíniques i transitòries per aquest fàrmac. De fet, aquestes apareixen en un 10 a 15% dels pacients exposats. Tanmateix la incidència de quadres de to-



xicitat hepàtica més greu és rara i s'ha calculat que seria d'un 1/10.000-15.000 malalts tractats (Lewis et al., 1984). Sembla que la iatrogènia hepàtica té més tendència a aparèixer en pacients d'entre 50 i 60 anys, bé que això pot ser degut a les característiques dels pacients tractats amb el ketoconazol. D'altra banda s'ha suggerit que les dones serien particularment susceptibles (Lake-Bakaar et al., 1987; Stricker et al., 1986).

El patró més descrit en la literatura és l'hepatocel·lular, que en algunes sèries representa més de la meitat dels quadres observats (Lake-Bakaar et al., 1987; Lewis et al., 1984; Pinos i Mas, 1989; Stricker et al., 1986). També s'han descrit quadres mixtos -en un 25% dels pacients amb alteracions hepàtiques manifestes segons alguns autors- i algun cas d'hepatitis fulminant (Delpre i Kadish, 1984; Van Tyle, 1984; Bercoff et al., 1985). L'aparició de colèstasi és ocasional.

El període de latència és molt variable -des de pocs dies fins a 9 mesos- i alguns autors com Lake-Bakaar et al. han observat pacients en els quals la RAH s'ha enregistrat fins i tot dos mesos després de la retirada del fàrmac (Lake-Bakaar et al., 1987). Alguns autors coincideixen a afirmar que la seva aparició és molt rara durant la primera setmana de tractament i que el risc d'hepatotoxicitat augmenta a mesura que es prolonga l'exposició al fàrmac (Lake-Bakaar et al., 1987; Lewis et al., 1984).

Però que fa a la clínica, una proporció elevada de malalts presenten

icterícia precedida o acompanyada de trastorns de tipus gastro-intestinal. En alguns pacients pot aparèixer febre. Destaca l'absència d'eosinofília, erupcions cutànies o altres manifestacions suggestives d'hipersensibilitat.

L'estudi histològic depèn del tipus de lesió que es presenta però en la majoria dels casos on l'alteració és hepatocel·lular, es troben àrees de necrosi més o menys extenses amb infiltrat mononuclear.

L'etiologia de la RAH no és clara. L'absència de signes d'hipersensibilitat, la manca d'infiltrat eosinòfil o de granulomes en la biòpsia hepàtica i la reparació retardada del quadre amb la nova administració del ketoconazol semblen descartar una reacció de tipus immunoal·lèrgic. Un temps d'exposició al fàrmac molt variable i la varietat de les lesions hepàtiques observades -de citòlisi pura a colestasi franca passant per un patró mixt- fan sospitar un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica, bé per diferències genètiques determinades pels mecanismes de reparació del DNA -el ketoconazol pot interferir la síntesi de DNA- o bé per diferències individuals en el metabolisme del fàrmac.

#### 1.3.5.2.3. Sulfamides

L'hepatotoxicitat per les sulfamides és ben coneguda. Aquest efecte

pot aparèixer tant amb els preparats d'acció ràpida com amb els d'acció prolongada, així com amb altres fàrmacs d'estructura química similar o que contenen una sulfamida en la seva molècula, com per exemple els diürètics tiazídics, les sulfonilurees, la dapsona i la sulfasalazina.

Alguns autors afirmen que la seva incidència és baixa tenint en compte el seu ús tan extens (Zimmerman, 1978a).

El tipus de lesió hepàtica descrit habitualment és el mixt, és a dir la coexistència d'alteracions colestàsiques i necrosi hepatocel·lular. També s'han notificat casos d'hepatitis citolítica i colestàsica. Les descripcions d'hepatitis granulomatoses són més rares, així com les d'hepatitis crònica activa (Dujovne et al., 1967; Stricker i Spoelstra, 1985; Acero et al., 1981).

La lesió hepàtica apareix en el curs del primer mes de tractament en la majoria dels casos. En un 25% dels pacients la RAH s'associa a febre, erupció cutània i/o eosinofília, o bé pot ser un signe més dins del context d'una reacció sistèmica més greu com una síndrome de Stevens-Johnson. En aquests malalts la letalitat pot ser elevada. En els altres casos el curs és en general autolimitat, fent excepció de les RAH d'hipersensibilitat relacionades amb la sulfasalazina, que poden cursar amb una especial gravetat tant sistèmica com hepàtica. (Obrador et al., 1990).

La histologia mostra una necrosi focal o massiva, amb acumulació de pigment biliar i lleu o nul·la degeneració cel·lular, segons els casos. En algunes biòpsies s'ha detectat la presència de granulomes, hepatitis crònica activa o fibrosi i infiltrat eosinòfil.

La majoria dels autors coincideix en suggerir un mecanisme de producció de tipus immunoal·lèrgic.

#### 1.3.5.2.4. Tuberculostàtics

En l'actualitat hi ha proves suficients que el tractament tuberculostàtic és potencialment hepatotòxic. El problema que es presenta, però, és la dificultat per a incriminar un fàrmac en particular, ja que sovint les pautes establertes consisteixen en règims combinats. Així, és impossible comparar la incidència de reaccions hepatotòxiques produïdes per cadascun dels tuberculostàtics. Només hi ha dades referents a la isoniazida utilitzada en monoteràpia per a la profilaxi de la tuberculosi. De tota manera, sembla que alguns fàrmacs com la isoniazida (INH), la rifampicina (RIF), l'àcid para-aminosalicílic (PAS), l'etionamida i la pirazinamida són més hepatotòxics que altres, com per exemple l'etambutol (Stricker i Spoelstra, 1985).

La INH pot produir alteracions de tipus hepatocel·lular que comprenen

des d'augment lleus i transitoris de les TA en un 10 a 20% dels pacients tractats fins a quadres d'hepatitis ben establerta en un 0,5 a 2% de malalts. S'han observat també alguns casos d'hepatitis mixta i patrons crònics (Mitchell et al., 1976; Zimmerman, 1978a; Pilheu et al., 1987).

La incidència de RAH per INH augmenta amb l'edat i la proporció més elevada s'ha descrit en vells i dones de raça negra. No està clar que l'existència d'una malaltia hepàtica prèvia sigui un factor que contribueixi a l'aparició d'una RAH per tuberculostàtics (McGlynn et al., 1986).

El quadre apareix en general després de 2 o més mesos de tractament però també s'han descrit casos en els quals la RAH s'ha produït durant el primer mes (Stricker i Spoelstra, 1985).

La RAH s'acompanya sovint de símptomes gastro-intestinals, d'un quadre pseudogripal i/o en alguns malalts d'icterícia. Cal assenyalar l'absència de signes d'hipersensibilitat en la majoria dels episodis de toxicitat hepàtica, bé que en alguns casos s'ha detectat una moderada eosinofília o la presència d'erupció cutània. La histologia mostra una lesió indistingible de la que es presenta en una hepatitis vírica.

La toxicitat hepàtica per INH és probablement secundària a una reacció d'idiosincràsia metabòlica determinada genèticament on l'acetil-

hidrazina -metabòlit de la INH- en seria la principal responsable i els individus acetiladors ràpids sembla que podrien presentar una major susceptibilitat (Timbrell i Wright, 1984; Ellard, 1984). El tema però no està resolt i hi ha controvèrsia al respecte. D'altra banda s'ha observat que la combinació de la INH amb fàrmacs inductors enzimàtics -com la rifampicina- augmenta la incidència de toxicitat hepàtica asimptomàtica i també simptomàtica fins a 20-21% i 5-6% respectivament. Així mateix s'ha vist que s'escurça el període d'inducció (Timbrell et al., 1985; Gangadharam, 1986).

El mecanisme de la interacció es pot explicar per la inducció d'enzims relacionats amb l'activació de l'acetilhidrazina i la producció d'una quantitat més elevada de metabòlits tòxics.

D'altra banda la rifampicina pot produir hiperbilirubinèmia degut a que interfereix amb la recaptació de la bilirubina no conjugada així com amb l'excreció de la conjugada. No obstant, no està ben establerta la possibilitat que pugui produir lesions directament sobre els hepatòcits.

S'han descrit episodis de RAH encruades entre la INH, la pirazinamida, la protionamida i l'etionamida, fàrmacs relacionats estructuralment. Així mateix, aquests fàrmacs poden produir quadres de toxicitat hepàtica similars als produïts per la INH (Ji et al., 1984; Kar et al., 1985; Cartel et al., 1985; Cataldi Amatriain i Rossi Case, 1984).

### 1.3.5.3. Analgèsics no narcòtics i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Entre els efectes indesitjables dels AINE s'hi troben les alteracions hepàtiques, generalment en forma d'augment lleus i transitoris dels enzims hepàtics i amb menys freqüència, de quadres ben establerts amb clínica aparent.

La freqüència d'hepatotoxicitat per aquests fàrmacs és molt baixa a les dosis utilitzades en terapèutica. Entre tots els AINE i analgèsics no narcòtics els grups que semblen presentar una incidència més elevada són l'àcid acetilsalicílic (AAS), els derivats de l'àcid indolacètic i els seus anàlegs (indometacina, sulindac), els derivats de l'àcid propiònic (naproxè, ibuprofè), el diclofenac, la glafenina i les pirazolidines (fenilbutazona i similars) (Lewis i Zimmerman, 1989; Lewis, 1984; Prescott, 1986a; Prescott, 1986b; Fowler, 1987; Stricker i Spoelstra, 1985).

Cal recordar, però, que alguns fàrmacs d'aquest grup, com el benoxaprofè, l'ibufenac, el fenclofenac i el sudoxicam van haver de ser retirats del mercat degut al risc massa elevat d'hepatotoxicitat que s'associava a llur ús (Prescott, 1986a).

Sembla que els pacients adults i les dones d'edat avançada són més susceptibles de presentar RAH per a aquests fàrmacs -exceptuant la

fenilbutazona- així com les dones amb malalties del col·lagen (podria ser degut a un ús més estès dels analgèsics i AINE en aquesta població) i els nens amb artritis reumatoide juvenil (possiblement degut a que reben dosis més elevades) (Prescott, 1986a). No obstant, en aquests dos darrers grups s'hi barregen altres factors com la mateixa malaltia reumàtica tractada, que pot ser responsable de l'hepatopatia o bé associar-s'hi.

El tipus de toxicitat hepàtica és molt variable i pot incloure des d'augment dels enzims hepàtics fins a quadres d'hepatitis aguda citolítica, colestàsica, mixta o més rarament granulomatosa. En general, i a excepció del benoxaprofè, els quadres d'icterícia colestàsica són menys freqüents que les alteracions de tipus hepatocel·lular.

El diclofenac, la glafenina i el sulindac poden produir necrosi hepàtica i colestasi durant les primeres setmanes o mesos de tractament. L'hepatotoxicitat per fenilbutazona sovint es presenta durant el primer mes, el patró és variable i s'han descrit episodis d'hepatitis granulomatosa (Stricker i Spoelstra, 1985).

Els quadres d'hepatitis crònica persistent per clometacina acostumen a aparèixer al cap d'uns mesos de tractament.

Al voltant d'un 50% dels pacients que reben salicilats a dosis anti-inflamatòries desenvolupen alteracions lleus i reversibles dels en-



zims hepàtics, que s'han relacionat amb els nivells de salicilèmia (Stricker i Spoelstra, 1985).

En una petita proporció de malalts -sobretot en joves- l'hepatotoxicitat pot ser greu i associar-se a insuficiència hepàtica, acidosi, hipoglucèmia i encefalopatia, produint-se un quadre similar a la síndrome de Reye. El paper de l'àcid acetilsalicílic en la producció d'aquesta síndrome ha estat objecte de controvèrsia, però l'acumulació de dades procedents d'estudis epidemiològics analítics ha conduït a un consens sobre aquesta associació causal (Orłowski et al., 1987; Forsyth et al., 1989; Anònim, 1986a). D'altra banda s'han descrit quadres d'hepatitis crònica activa, bé que el patró citolític és el més comú.

La sobredosi de paracetamol (>125 mg/kg) s'ha implicat en la producció de necrosi hepàtica aguda per deplecció del glutatió (Beckett et al., 1985). També s'han descrit efectes tòxics d'aquest fàrmac sobre el fetge en pacients amb malnutrició i en alcohòlics crònics que n'han rebut dosis terapèutiques (Seef et al., 1986; Black i Raucy, 1986; Lesser et al., 1986; Maddrey, 1987).

En general, les manifestacions clíniques, biològiques i histològiques són inespecífiques (Stricker i Spoelstra, 1985; Lewis, 1984) i la recuperació és ràpida i sense seqüelles un cop retirat el tractament. Rarament el quadre és mortal, exceptuant les sobredosis per parace-

tamol -que tenen una letalitat del 70%-, els quadres d'hepatitis fulminant descrits per a la glafenina (Stricker et al., 1986) i les hepatitis colestàsiques amb insuficiència renal en vells que havien pres el benoxaprofè (Taggart i Alderdice, 1982; Pedersen, 1982; Goudie et al., 1982).

Els mecanismes d'hepatotoxicitat són poc coneguts en la majoria dels casos i difereixen segons el grup. Tant per al paracetamol com per als salicilats i el benoxaprofè, entre altres, es parla d'una toxicitat dependent de la dosi (Stricker i Spoelstra, 1985; Inman i Rawson, 1984; Committee on Safety of Medicines, 1982). En relació amb el paracetamol s'ha descrit algun cas esporàdic relacionat amb un quadre immunoal·lèrgic (Guérin et al., 1984). Per a altres fàrmacs com la fenilbutazona, la indometacina, el diclofenac o el sulindac, la RAH s'acompanya sovint de signes d'hipersensibilitat, el quadre recidiva ràpidament amb la readministració del fàrmac i s'han descrit hepatitis granulomatoses o colestàsiques. Tot això suggereix la possibilitat d'un mecanisme immunoal·lèrgic (Prescott, 1986a).

S'ha notificat algun cas de toxicitat hepàtica encreuada entre el naproxè i el fenoprofè (Andrejak et al., 1987) i entre el piroxicam i l'acetilsalicilat de lisina (Rivero Puente et al., 1988).

#### 1.3.5.4. Psicofàrmacs

La toxicitat hepàtica produïda per alguns neuroleptics (com per exemple la clorpromazina), antidepressius tricíclics (com per exemple l'amitriptilina) i alguns inhibidors de la monoaminoxidasa (com la iproniazida) és força ben coneguda, mentre que els hipnosedants -exceptuant el fenobarbital- s'han implicat molt rarament en la producció de RAH en humans (Dostert i Benedetti, 1984; Geneve et al., 1987).

##### 1.3.5.4.1. Hipnosedants

S'han descrit alguns episodis d'hepatitis colestàsica per clordiazepòxid, diazepam, triazolam i flurazepam, així com alteracions de tipus hepatocel·lular per alprazolam, clobazam, clorazepat dipotàssic, clotiazepam i diazepam (Habersetzer et al., 1989; Stricker i Spoelstra, 1985). Tanmateix corresponen a casos aïllats i, atès que es tracta de fàrmacs amb una elevada prevalença d'ús, la possible associació no està de moment ben definida.

No succeeix el mateix amb els barbitúrics. El fenobarbital pot produir ocasionalment elevacions dels enzims hepàtics i alteracions histològiques en vidre esmerilat degut a la hipertròfia del reticle en-

doplasmiàtic. Més rarament s'han descrit quadres d'hepatitis colestàtica i d'hepatitis citolítica, amb freqüència associats a altres manifestacions sistèmiques d'hipersensibilitat (erupcions cutànies, febre, adenopaties, eosinofília, etc.) -fet que apunta a un mecanisme immuno-al·lèrgic- i algun cas d'hepatitis crònica (Kahn et al., 1984; Stricker i Spoelstra, 1985). En general, el seu pronòstic és bo.

En ser un potent inductor enzimàtic, el fenobarbital pot potenciar la toxicitat hepàtica d'altres fàrmacs com per exemple el paracetamol, probablement degut a un augment de la formació de metabòlits tòxics (Zimmerman, 1978a).

#### 1.3.5.4.2. Neuroleptics

Dins d'aquest grup les fenotiazines són les que s'han associat amb més freqüència a RAH, encara que també s'han descrit alteracions de la funció hepàtica per alguns tioxantens (com el flupentixol i el clopentixol) i butirofenones. L'haloperidol s'ha relacionat amb hepatitis colestàtiques per un mecanisme immunoal·lèrgic i trastorns hepatocel·lulars que podrien ser dependents de la dosi (Munyon et al., 1987).

Dins el grup de les fenotiazines, la clorpromazina representa el pro-

totip pel que fa a les RAH bé que altres fàrmacs del grup (levomepromazina, triflupromazina, flufenazina, perfenazina, tioridazina, etc.) no estan exempts de toxicitat hepàtica.

La incidència d'alteracions enzimàtiques per clorpromazina és d'un 10 a 40% segons alguns autors (Stricker i Spoelstra, 1985) i la d'hepatitis colestàsica s'ha calculat entre un 0,5-5%. No sembla que hi hagi diferències intersexuals.

En general el quadre que produeixen per a les fenotiazines és de tipus colestàsic amb un component variable de citòlisi. En alguns casos s'ha descrit l'aparició de cirrosi biliar primària i hepatitis crònica activa. La necrosi hepàtica aguda és molt rara (Stricker i Spoelstra, 1985).

La icterícia pot aparèixer entre la segona i la quarta setmana de tractament malgrat que la simptomatologia acompanyant (febre, vòmits, miàlgies) pot manifestar-se de manera tardana i fins i tot després d'haver retirat el fàrmac.

Sovint hi ha eosinofília i altres signes d'hipersensibilitat. El quadre té un bon pronòstic i la reexposició produeix una reparició ràpida del mateix.

La histologia mostra una colestasi canalicular i hepatocel·lular, cen

trilobular i/o mediozonal, amb hipertròfia de les cèl·lules de Kupffer, necrosi focal, cossos acidòfils i en alguns casos eosinofília sinusoidal i infiltrats portals.

El mecanisme de toxicitat hepàtica que s'ha suggerit és immunoal·lèrgic, bé que les alteracions dels enzims hepàtics semblen dependre de la dosi (Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a).

#### 1.3.5.4.3. Antidepressius

Els inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO) són potencialment hepatotòxics. S'ha suggerit una incidència de RAH per iproniazida -màxim exponent del grup- d'un 1%, però els augments de les TA poden registrar-se fins en un 20% dels pacients tractats (Danan et al., 1983).

El patró és de tipus hepatocel·lular i pot aparèixer colestasi secundària a la necrosi. En la majoria dels pacients la RAH s'inicia entre 1 i 3 mesos després d'haver començat el tractament. Les manifestacions d'hipersensibilitat són molt rares. En general, el quadre remet un cop es retira la iproniazida però s'han descrit casos de fibrosi i cirrosi, sobretot en tractaments mantinguts. D'altra banda, la mortalitat de les RAH per iproniazida és alta -d'un 15 a un 20% (Zimmerman, 1978a), fet que ha limitat el seu ús en molts països.

La iproniazida produeix metabòlits tòxics a través de l'oxidació de la isopropilhidrazina, metabòlit intermedi que s'uneix de manera covalent a macromolècules de l'hepatòcit i produeix la necrosi cel·lular, en alguns casos fulminant (Stricker i Spoelstra, 1985).

Els antidepressius tricíclics presenten una menor tendència a produir RAH que els IMAO. La incidència de RAH tant per a la imipramina com per a l'amitriptilina és de 0,5-1% (Lewis i Zimmerman, 1989). En general, el patró és de tipus colestàsic o mixt. Sovint s'acompanya de signes d'hipersensibilitat.

La majoria dels antidepressius tricíclics i derivats (com per exemple la clomipramina, la doxepina, la nortriptilina i la maprotilina) s'han associat a alteracions lleus dels enzims hepàtics bé que hi ha alguns casos descrits d'hepatitis (Aleem i Lingam, 1987; Hoge i Biederman, 1987).

L'amineptina constitueix un cas especial. La seva toxicitat hepàtica és força ben coneguda malgrat que és un fàrmac relativament nou. Les característiques de les RAH per aquest fàrmac difereixen en alguns punts de les dels altres antidepressius tricíclics: la seva incidència és més elevada, el patró és variable i, a més, aquest preparat presenta un potencial hepatotòxic intrínsec. S'ha descrit un cas de toxicitat encreuada entre amineptina i clomipramina (Larrey et al., 1986).

Entre els altres antidepressius cal esmentar la nomifensina i la zimeldina, ambdues relacionades amb alteracions de la funció hepàtica i retirades del mercat per altres motius (Kummer et al., 1985; Stricker i Spoelstra, 1985; Zimmerman, 1978a). També s'han descrit RAH per mianserina (Otani et al., 1989).

#### 1.3.6. Aproximació al diagnòstic d'hepatotoxicitat

Com ja s'ha esmentat anteriorment, les hepatopaties induïdes per fàrmacs poden manifestar-se clínicament de manera similar a les no relacionades amb la ingesta de medicaments. Per tant, el seu diagnòstic resulta difícil, sovint és de presumpció i es basa en l'exclusió de possibles causes alternatives.

Altres dificultats diagnòstiques s'afegeixen a la inespecificitat de les manifestacions clíniques:

- a) La polimediació, l'automediació i el consum de fàrmacs i plantes medicinals de lliure dispensació que el pacient pot oblidar mencionar i el metge preguntar. De fet, alguns pacients no consideren medicaments l'àcid acetilsalicílic ni les vitamines i, per tant, no ho especifiquen en l'entrevista si el metge no els hi pregunta específicament.



- b) La interacció dels fàrmacs amb altres factors ambientals també hepatotòxics (alcohol, tòxics laborals i ambientals, etc.).
- c) La possible lesió hepàtica produïda per la malaltia de base tractada (com per exemple, l'artritis reumatoide i altres col·lagenosis), que alhora podria ser un factor de risc per a l'aparició d'hepatotoxicitat (Arnau de Bolós et al., 1980; Seaman et al., 1974; Travers i Hughes, 1978; Rich i Johnson, 1973; Seaman i Plotz, 1976; Prescott, 1986; Zimmerman, 1978a; Hendel et al., 1985; Mackenzie, 1985; Van der Kerkhof et al., 1985; Weinstein et al., 1985).
- d) La inespecificitat, en general, de les lesions histopatològiques obtingudes amb la biòpsia. Cal recordar, però, que en les hepatitis cròniques per dipòsit i, per exemple, en les lesions tumorals produïdes pel diòxid de tori (Thorotrast®) l'examen histològic pot aportar dades complementàries que ajudin a establir la relació de causalitat.
- e) L'absència, de moment i per a la majoria dels fàrmacs, de proves "in vitro" específiques i fiables, capaces d'identificar l'agent causal. S'ha treballat amb proves per a detectar la producció de metabòlits reactius (en cultius d'hepatòcits o a través de l'estudi de la fixació del metabòlit en els microsomes animals i humans, etc.), proves per estudiar la possible alteració dels sis-

temes de destoxificació (dèficit de glutatió, d'epòxid-hidrolasa, etc.) o bé per identificar la reacció immunològica. Aquestes darreres han evolucionat força en el curs dels últims anys i van orientades a la identificació del nou complex immunogènic (test de transformació limfoblàstica en presència de metabòlits per a la isoniazida, test d'inhibició de la migració dels leucòcits, test per a detectar la presència d'anticossos al nou antígen en cultius d'hepatòcits, etc.) (Pohl, 1988; Pohl, 1989; Calmus et al., 1987). La utilitat d'aquestes proves està de moment pendent de confirmació.

- f) El risc que pot suposar en molts casos la reexposició del pacient al fàrmac implicat. A més, mentre que per a alguns fàrmacs una nova dosi única ja pot desencadenar ràpidament el quadre de toxicitat hepàtica (sulfamides i en general fàrmacs que produeixen una reacció immunoal·lèrgica o per toxicitat directa), altres tarden un temps en fer-ho i requereixen administracions repetides (isoniazida i fàrmacs que actuen per un mecanisme d'idiosincràsia metabòlica) (Zimmerman, 1978a; Stricker i Spoelstra, 1985). Segons Zimmerman només d'un 40 a un 60% dels pacients amb icterícia produïda per fàrmacs (per exemple, clorpromazina) presenten una reexposició positiva i, per tant, la no reaparició del quadre d'hepatotoxicitat no exclouria la causa farmacològica (Zimmerman, 1978a).

No obstant aquestes dificultats, el diagnòstic dels quadres d'hepatotoxicitat es basa en els següents punts:

- a) La seva sospita. De fet, molts autors opinen que s'ha de considerar la possibilitat de iatrogènia en tot pacient de més de 50 anys, especialment del sexe femení, que presenti icterícia o alguna alteració de la funció hepàtica, hepatitis aguda o crònica i, en particular, en aquells pacients en els quals s'hagin exclòs altres causes, sobretot infeccions pels virus de l'hepatitis o bé una ingesta enèlica elevada (Sherlock, 1986; Sherlock, 1988; Zimmerman, 1978b; Kaplowitz et al., 1986; Ciria et al., 1987).
- b) Una anamnesi farmacològica i toxicològica completa, incloent-hi també l'ús de plantes medicinals.
- c) El coneixement dels diferents quadres clínico-patològics hepàtics induïts per fàrmacs, així com de les seves característiques principals (període de latència, manifestacions extrahepàtiques d'hipersensibilitat o de toxicitat, dades bioquímiques i de funció hepàtica, etc.).
- d) La seqüència cronològica en relació a l'administració del fàrmac: aquesta ha de ser prèvia a l'aparició de l'hepatotoxicitat (generalment entre una setmana i sis mesos abans de les primeres manifestacions clíniques); la supressió o retirada del tractament

s'ha de seguir d'una milloria o de la total recuperació del quadre.

- e) La recurrència de la lesió hepàtica amb la readministració del fàrmac implicat continua essent la prova diagnòstica més concloent de què es disposa en l'actualitat, bé que reexposar el pacient no sempre és ètic ni aconsellable. Si el fàrmac sospitós és imprescindible per al malalt es pot intentar la reexposició, però sempre en condicions controlades, amb vigilància acurada els enzims i les proves de funció hepàtica i amb el consentiment informat per part del pacient. D'altra banda, sembla que en quadres de colestasi sense component de destrucció hepatocel·lular la reexposició seria menys perillosa (Zimmerman, 1978a; Danan, 1988; Benhamou, 1988). Cal recordar que una reexposició negativa no exclou que l'hepatotoxicitat tingui una causa farmacològica.
- f) Cal descartar altres possibles causes alternatives, des de l'exposició a tòxics laborals o ambientals fins a la lesió hepàtica alcohòlica, icterícia obstructiva, hepatitis infecciosa, altres virus (citomegalovirus, virus d'Epstein-Barr), etc. (Sampliner, 1989; Capron, 1989; Stricker i Spoelstra, 1985; Danan, 1988; Dossing i Andreason, 1986). Això no sempre és possible perquè alguns quadres hepàtics tenen una causa multifactorial o àdhuc desconeguda, com és el cas de la malaltia veno-oclusiva.

Amb el propòsit de facilitar el diagnòstic diferencial de les hepatopaties medicamentoses, Stricker i Spoelstra proposen un organigrama o "arbre" diagnòstic de gran utilitat (Stricker i Spoelstra, 1985) (vegeu la figura 3).

Una vegada establerta la sospita de toxicitat hepàtica, els sistemes de notificació espontània de reaccions adverses a medicaments són d'especial utilitat com a mètode de detecció precoç d'aquest tipus de reaccions, ja que degut a la seva baixa freqüència i a que la majoria són reaccions d'idiosincràsia, i per tant no són previsibles, no s'acostumen a detectar en els estudis previs a la comercialització dels fàrmacs (fase III).

Vàries epidèmies de iatrogènia hepàtica -com la produïda per l'oxifenisatina i més recentment per l'àcid tienilic i pel benoxaprofè- demostren que la detecció precoç d'efectes indesitjables de tipus hepàtic és de gran importància.

No obstant, degut al baix índex de sospita i al problema de la infranotificació dels sistemes de farmacovigilància no és possible fer càlculs del risc relatiu per a cada medicament ni establir-ne el risc absolut, bé que és possible fer-ne estimacions.

Els programes de notificació espontània es serveixen d'algoritmes per a avaluar la relació de causalitat entre el fàrmac i l'efecte inde-

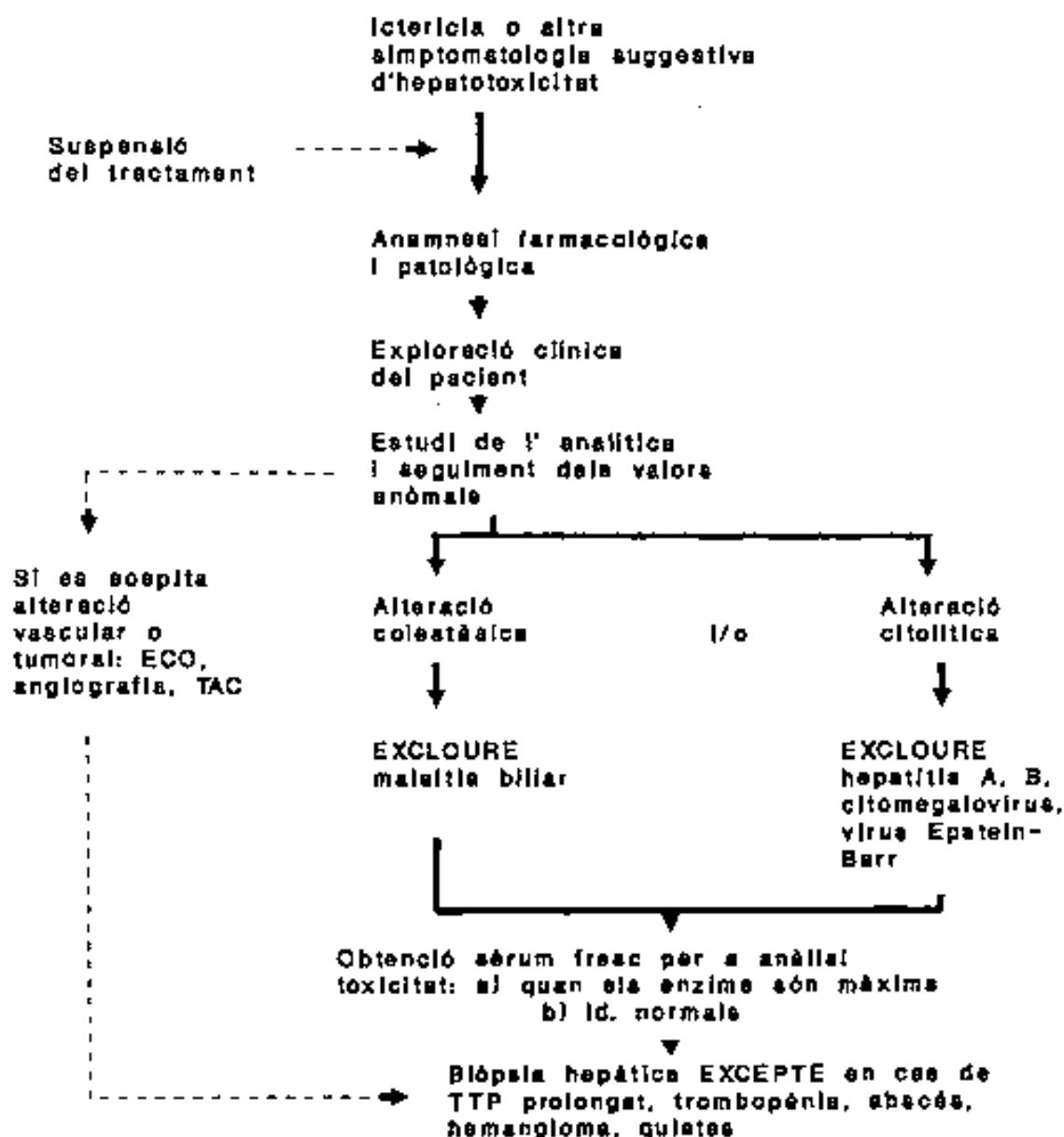


Figura 3.- "Arbre diagnòstic".

sitjable produït, que en línies generals es basen en els sis punts esmentats amb anterioritat, i que es tractaran amb més detall en el capítol sobre Pacients, material i mètodes.

### 1.3.7. Aproximació al tractament

Així com la sospita és el pas previ al diagnòstic dels quadres d'hepatotoxicitat, aquesta mateixa sospita és la que induirà a la retirada del fàrmac presumptivament implicat: primer pas i sovint definitiu en el tractament d'aquests efectes indesitjables, tant si són de tipus agut com crònic (Maddrey i Boitnott, 1977).

En general, aquesta mesura és suficient i es produeix una franca milloria en les primeres dues setmanes. Tanmateix, alguns quadres d'hepatotoxicitat com la cirrosi biliar per clorpromazina o la lesió pseudoalcohòlica per amiodarona, poden necessitar períodes més llargs per a recuperar-se.

La utilitat dels corticoides administrats de manera empírica (1 g al dia d'hidrocortisona) no està clara. En les hepatitis colestàsiques produeixen un benefici mínim o nul (excepte en presència de prujja important). S'han utilitzat en quadres aguts de gran destrucció cel·lular i amb risc d'evolució a insuficiència hepàtica fulminant (per

exemple per halotà), bé que la seva eficàcia és incerta (Kaplowitz et al., 1986; Maddrey i Boitnott, 1977).

D'altra banda, i com a mesura preventiva encaminada a la detecció precoç de l'hepatotoxicitat, alguns autors propugnen el seguiment dels enzims i de la funció hepàtica, cada setmana durant els dos primers mesos de tractament i després un cop al mes, en tots aquells individus que rebin fàrmacs potencialment hepatotòxics (Zimmerman, 1978a).

Les mesures de suport a aplicar són les habituals en les hepatitis de causa infecciosa (dieta adequada en calories, proteïnes i carbohidrats; manteniment de l'equilibri hidroelectrolític, etc.). Si es presenta un quadre d'intensa icterícia i pruija, l'ús de corticoides o de colestiramina pot alleujar la simptomatologia (Zimmerman, 1978a).

Sembla ser que l'administració de S-adenosilmetionina pot millorar les colestasis induïdes per alguns medicaments com els estrògens (Schreiber i Simon, 1983; Kaplowitz et al., 1986) mentre que l'ús de N-acetilcisteïna o d'altres substàncies donants de grups sulfhidríl forma part del tractament de la necrosi hepàtica en casos de sobre-dosi per paracetamol (Henry i Volans, 1984; Prescott, 1983).



## 2. OBJECTIUS

Les alteracions hepàtiques induïdes per fàrmacs són importants, no tant per la seva freqüència, sinó per la seva gravetat i per ser so vint causa de confusió diagnòstica.

La informació disponible sobre aquest tipus de iatrogènia medicamen tosa és en general escassa i prové, fonamentalment, de països amb mercats farmacèutics i amb realitats sanitàries ben diferents als nostres.

En aquest marc els objectius d'aquesta tesi són:

1. Descriure les característiques més rellevants de la població afectada per RAH i dels medicaments sospitosos d'haver-les pro duit.
2. Comparar els resultats del nostre país amb els relatius a altres països que han utilitzat aquests mètodes.
3. Investigar si un sistema de notificació voluntària es pot utilit- zar per a estudiar sèries de casos de sospites de reaccions adver ses hepàtiques amb la cooperació d'altres centres participants en el programa i l'acumulació d'informació que aquesta col.laboració comporta.

Això permetria:

- (a) generar hipòtesis de noves associacions entre l'ús d'un fàrmac i l'aparició d'un esdeveniment determinat no descrit prèviament;
  - (b) obtenir dades més fiables sobre els patrons clínico-patològics de les RAH produïdes per alguns fàrmacs o grups farmacològics, la seva gravetat, evolució i pronòstic, així com identificar els grups d'especial risc;
  - (c) facilitar el diagnòstic diferencial de les RAH ja que en la majoria dels casos no es disposa de proves específiques de iatrogenia;
  - (d) confirmar sospites d'efectes indesitjables identificats amb altres mètodes com per exemple la publicació de casos anecdòtics;
  - (e) estudiar els possibles mecanismes de producció de les RAH, i
  - (f) aportar dades per a avaluar els perfils o riscos comparatius entre diferents fàrmacs d'un mateix grup terapèutic.
4. Estudiar la utilitat dels sistemes de notificació voluntària de reaccions adverses als medicaments en la detecció precoç d'efectes indesitjables hepàtics rars -com són les RAH idiosincràtiques-,

inesperats, greus o a fàrmacs de recent comercialització.

5. Fer recomanacions a les autoritats sanitàries, tant d'ordre administratiu -a nivell de registre de medicaments- com cultural -informació sobre fàrmacs dirigida al prescriptor- en funció dels resultats obtinguts en aquesta tesi.

### 3. PACIENTS, MATERIAL I MÈTODES

### 3.1. EL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓ VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS. LA TARGETA GROGA

#### 3.1.1. Funcionament

Com ja s'ha esmentat anteriorment (vegeu l'apartat 1.2.8.3), aquest Programa està basat en la notificació de sospites d'efectes indesitjables per part del metge i per tant consisteix en un acúmul d'experiències individuals recollides en un imprès estandaritzat anomenat "targeta groga".

Aquest imprès s'envia regularment a tots els metges col·legiats de cada Comunitat Autònoma que disposi de Centre Regional de Farmacovigilància. Així mateix, els laboratoris farmacèutics han estat informats de l'existència i el funcionament del programa i convidats a participar-hi. També es recullen efectes indesitjables detectats en assaigs clínics, en estudis específics de farmacovigilància i els obtinguts a partir de la revisió de la literatura mèdica nacional. Malgrat que totes les notificacions són ben acollides, es dóna especial importància a la notificació de reaccions adverses atribuïbles a fàrmacs de recent comercialització, a les que fan referència a efectes indesitjables no descrits o poc coneguts i a les que es relacionen amb quadres clínics d'especial gravetat o rellevància.

La informació obtinguda és estrictament confidencial, tant pel que respecta a les dades del pacient com a les del metge notificador.

La targeta groga, plegada i tancada, s'envia amb franqueig en destí al corresponent Centre de Farmacovigilància, que s'encarrega de recollir, codificar i processar la informació obtinguda i mensualment, enviar-la al Centre Coordinador per a la seva revisió i tramesa amb les altres notificacions rebudes al Centre d'Uppsala cada tres mesos (vegeu la figura 1).

A la notificació s'hi ressenya el nom, edat, sexe i pes del pacient; els fàrmacs presos els dies previs al diagnòstic, assenyalant en primer lloc el fàrmac considerat sospitós; el motiu de l'administració de cadascun dels medicaments; la reacció o reaccions adverses, la seva durada i el desenllaç; les observacions de caràcter anamnèsic que es considerin rellevants per a completar la informació sobre el cas notificat i el nom, direcció i telèfon del metge notificador, així com la data de la notificació.

Tan bon punt la notificació arriba a cada centre, es procedeix a una primera inspecció visual a fi de detectar algun problema específic que requereixi una intervenció immediata i alhora comprovar que la informació sigui completa. A més, s'envia una carta d'agraïment al notificador -junt amb una còpia de la targeta groga notificada- on si cal s'hi sol·licita informació addicional sobre el cas o s'anuncia un

contacte telefònic amb el mateix per tal d'obtenir aquesta informació; a més, s'ofereixen els serveis del centre per a qualsevol consulta terapèutica relacionada o no amb la notificació. Junt amb la carta d'agraïment s'hi inclou una nova targeta groga.

Un cop codificada, la notificació és avaluada per un comitè format per farmacòlegs clínics i experts en farmacovigilància, entre altres, que es reuneix dos cops per setmana. Si es considera necessari, es requereix la valoració de la targeta per part de membres del Comitè Consultiu o de metges especialistes.

Les notificacions es classifiquen segons la força de la possible relació causal entre l'administració d'un medicament i l'aparició d'una manifestació patològica en definides, probables, possibles, condicionals i improbables, segons l'algoritme modificat de Karch i Lasagna que utilitza el SEFV (vegeu l'apartat 1.2.6).

Així mateix, s'estableix la seva gravetat segons els criteris que es detallen més endavant (vegeu l'apartat 3.1.2.4).

Posteriorment les notificacions, convenientment codificades i avaluades, s'envien al Centre Coordinador, que les revisa i incorpora a una base de dades que permet un ràpid accés a tota la informació continguda a través de diferents menús informàtics de recerca i anàlisi de la informació.



Periòdicament s'envia una còpia en suport magnètic de totes les notificacions rebudes, tant directament dels notificadors com les recollides a través de programes específics de farmacovigilància, publicacions, etc. i les que procedeixen dels altres centres regionals, al Servei de Farmacovigilància del Ministeri de Sanitat i Consum, així com al Centre Col·laboratiu Internacional de l'OMS a Uppsala.

Per tal que la informació generada pels diferents notificadors retorni a la seva font d'origen i alhora per a estimular la notificació, cada centre regional edita periòdicament un butlletí ("Butlletí Groc" a Catalunya) -que s'envia a tots els metges col·legiats- on s'exposen problemes que puguin ser rellevants en el camp de la farmacovigilància, s'informa dels efectes indesitjables notificats, dels possibles senyals detectats, etc. A més, el Centre Coordinador publicava fins ara un Informe Anual amb totes les reaccions notificades en el curs de l'any. Darrerament la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris del Ministeri de Sanitat i Consum ha editat una monografia tècnica sobre les reaccions adverses notificades al SEFV des de 1984 fins a 1988 (Ministeri de Sanitat i Consum, 1989). Aquest llibre s'ha enviat a tots els notificadors del Programa i a les autoritats sanitàries locals.

A més, cada centre desenvolupa diferents activitats per donar a conèixer el Programa (reunions informatives, cursos de farmacovigilància, etc.).

Els diferents centres participants es coordinen a través d'un Comitè Tècnic que valora el funcionament del Programa, informa de les seves activitats, incorpora modificacions i, en general, discuteix i pren decisions sobre el desenvolupament de la farmacovigilància.

### 3.1.2. Metodologia

La metodologia utilitzada és comú per a tots els centres regionals que constitueixen el SEFV i superposable a l'emprada pel Programa Internacional de l'OMS.

Les modificacions introduïdes s'han fet amb el consens de tots els centres participants i amb la finalitat de recollir el màxim d'informació possible sobre la reacció adversa.

Es disposa d'unes normes de codificació comunes que inclouen tota la informació que requereix l'OMS, a més d'informació addicional d'ús intern: edat, sexe, raça i pes del pacient, tipus, procedència, origen i data de la notificació, el seu seguiment, codi del metge, demanda assistencial, tractament rebut, exploracions complementàries practicades, descripció de la reacció adversa, la seva durada i desenllaç, descripció dels fàrmacs presos, motiu de la prescripció dels mateixos, valoració de la gravetat i de l'algorisme de causalitat,

presència de factors contributius, observacions addicionals rellevants, etc.

### 3.1.2.1. Classificació de les reaccions adverses

La codificació de les reaccions adverses es fa segons el Diccionari de Termes de l'OMS, incorporant les noves reaccions descrites en els suplementos que s'editen periòdicament (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1984; WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1989). Aquest diccionari s'ha traduït a l'espanyol per a facilitar-ne el seu ús per part de tots els membres participants en el Programa.

Es tracta d'una terminologia oberta, a la qual s'hi poden afegir noves paraules segons les necessitats, i que comprèn aproximadament 1.200 anomenats "termes preferents" que són els que s'han d'utilitzar per a descriure les reaccions notificades. Aquests s'agrupen en "termes d'alt nivell" (grups de termes per a quadres qualitativament semblants però diferents des del punt de vista quantitatiu), que configuren els 30 aparells i/o sistemes (com per exemple la pell i annexos cutanis, músculo-esquelètic, hepatobiliar, etc.). Per accedir als "termes preferents" el Diccionari disposa de termes sinònims.

### 3.1.2.2. Classificació dels fàrmacs

Els fàrmacs es codifiquen preferentment pel seu nom comercial segons el codi nacional de registre corresponent que figura al "Catálogo de Especialidades Farmacéuticas" (CEF) del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CEF, 1983; CEF, 1984; CEF, 1985; CEF, 1986; CEF, 1987; CEF, 1988). En el seu defecte es codifica el principi actiu amb el codi que s'obté del Diccionari de Principis Actius de l'arxiu d'especialitats ESPEs del CINIME ("Centro Institucional de Información de Medicamentos"). Aquest arxiu també conté els codis de les diferents especialitats.

La classificació que s'utilitza per a l'anàlisi dels fàrmacs relacionats amb les reaccions adverses és la Classificació Anatòmica d'Especialitats Farmacèutiques de la "European Pharmaceutical Market Research Association" (EPHRA), que presenta una estructura ramificada i permet analitzar grups i subgrups de fàrmacs segons les necessitats.

### 3.1.2.3. Classificació de les patologies

El motiu de la prescripció del tractament rebut, així com el factor contributiu, en cas que n'hi hagi, i la causa de la mort quan el de-

senllaç de la reacció és mortal, es codifiquen d'acord amb els codis atorgats en el llibre International Classification of Diseases (ICD) de l'OMS (Clasificación Internacional de Enfermedades, 1978).

#### 3.1.2.4. Classificació de la gravetat

S'han establert quatre categories segons la informació de què es disposa en la notificació:

- a) **Mortals.**
- b) **Greus.** La reacció ha amenaçat directament la vida del pacient (per exemple, un troboembolisme pulmonar, una insuficiència hepàtica o una necrosi submassiva).
- c) **Moderades.** La reacció produeix hospitalització o bé baixa laboral o escolar sense amenaçar directament la vida del pacient (per exemple una distonia aguda, hepatitis colestàsica o citolítica amb simptomatologia clínica).
- d) **Lleus.** Aquest grup inclou reaccions banals, de poca importància i curta durada, que en principi i si no hi ha més dades a la notificació, no interfereixen substancialment en la vida normal del pa-

cient (per exemple diarrea, nàusees o alteracions aïllades i asimptomàtiques dels enzims hepàtics).

Tanmateix, la valoració de la gravetat requereix un estudi individualitzat de cada notificació, de la durada de la reacció i la seva intensitat, i es decideix, junt amb l'algoritme, per consens en les reunions del Comitè.

#### 3.1.2.5. Establiment de la relació de causalitat

Per a aquesta finalitat s'utilitza una modificació de l'algoritme de Karch i Lasagna que contempla la seqüència temporal entre l'administració del fàrmac o fàrmacs sospitosos i l'aparició del quadre clínic; la plausibilitat de la relació de causalitat tenint en compte la descripció prèvia d'aquesta reacció en la literatura mèdica o les propietats farmacològiques conegudes del medicament; el desenllaç de la reacció després de la retirada del fàrmac; l'eventual repetició de l'episodi clínic descrit amb la readministració del medicament sospitós i la possibilitat que la reacció sigui una manifestació de la patologia de base del pacient o estigui relacionada amb el motiu de la prescripció del fàrmac. A més, també es té en compte l'existència d'informació addicional i els resultats d'exploracions complementàries practicades dirigides a descartar altres etiologies no farmaco-

lògiques.

#### 3.1.2.5.1. Seqüència cronològica

Valora el temps transcorregut entre l'inici del tractament i l'aparició de les primeres manifestacions de la reacció adversa. Així, pot ser:

1. Ingesta del fàrmac abans de l'aparició de l'episodi descrit, sempre i quan la seqüència temporal sigui compatible amb el mecanisme d'acció del fàrmac i amb el procés fisiopatològic de la reacció adversa.
2. Ingesta del fàrmac prèvia a l'aparició de l'episodi descrit però no totalment coherent amb la farmacologia del preparat i/o el procés fisiopatològic; per exemple, aquest seria el cas d'una agranulocitosi que aparagués al cap de 3 mesos que s'hagués retirat la medicació.
3. No es disposa de suficient informació per a discernir la seqüència cronològica.
4. Segons les dades de la notificació no hi ha seqüència temporal en-

tre l'administració del fàrmac i l'aparició de la reacció adversa, o bé aquesta és incompatible amb el mecanisme d'acció i/o el procés fisiopatològic. Per exemple, una neoplàsia o cirrosi hepàtica que es produís als pocs dies d'iniciar el tractament.

### 3.1.2.5.2. Plausibilitat de l'episodi descrit

L'esdeveniment notificat pot ser:

1. Conegut a partir de la literatura de referència, estudis epidemiològics i/o a partir del perfil farmacològic del fàrmac sospitós.

La literatura de referència inclou la revisió de l'última edició dels següents llibres:

- Meyler's side effects of drugs (dir per MNG Dukes)
- Side effects of drugs. Edició anual (dir per MNG Dukes)
- Textbook of adverse drug reactions (dir per DM Davies)
- Martindale, The Extra Pharmacopoeia (dir per EF Reynolds)
- Iatrogenic diseases (dir per PF d'Arcy i JP Griffin)
- Drug interactions (dir per PD Hansten)
- AMA Drug Evaluations (editat per AMA Division of Drugs)



Per a patologies específiques com són les RAH, a més s'ha contrastat la informació amb llibres com "Drug-induced hepatic injury" (Stricker i Spoelstra, 1985) i "Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver" (Zimmerman, 1978a).

2. L'esdeveniment pot ser conegut a partir d'observacions anecdòtiques. En cas que l'esdeveniment no estigui descrit en les fonts bibliogràfiques esmentades amb anterioritat, es consulten els microfilms de l'IOWA Drug Information Service per tal de trobar-ne alguna descripció aïllada. De manera sistèmica també es consulta la base de dades del Programa així com les notificacions rebudes d'altres països (Report Anual de tipus A).
3. Pot no ser conegut.
4. L'esdeveniment no és conegut i existeix suficient informació farmacològica en contra de la relació fàrmac-reacció.

#### 3.1.2.5.3. Efecte de la retirada del fàrmac sospitós

1. L'efecte indesitjable millora amb la retirada del fàrmac independentment del tractament rebut, i/o hi ha hagut una única adminis-

- tració. El període de recuperació és compatible amb la farmacologia del medicament i amb el del mateix procés fisiopatològic.
2. La reacció no millora amb la retirada del fàrmac, exceptuant d'aquest grup les reaccions mortals.
  3. No s'ha retirat el fàrmac sospitós i el quadre presentat tampoc no millora.
  4. No s'ha retirat la medicació i tanmateix l'esdeveniment millora (s'exclou d'aquest grup l'aparició de tolerància).
  5. En la notificació no hi ha informació respecte a la retirada del fàrmac sospitós.
  6. El desenllaç de la reacció és mortal o bé l'efecte indesitjable que s'ha presentat té característiques irreversibles. Aquest apartat inclou, per exemple, les malformacions congènites relacionades amb l'ús de fàrmacs durant l'embaràs.
  7. Malgrat que no s'hagi retirat el medicament sospitós, el quadre millora degut a l'aparició de tolerància.

#### 3.1.2.5.4. Efecte de la reexposició al fàrmac sospitós

La readministració del medicament, tant de manera accidental com provocada en condicions controlades, és una prova de gran valor diagnòstic bé que molt sovint pot no ser ètica.

Aquesta pot ser:

1. Positiva, és a dir, la reacció apareix novament després de l'administració del fàrmac sospitós.
2. Negativa, quan no reapareix l'efecte indesitjable.
3. No hi ha reexposició o bé la notificació no conté informació sobre la readministració del medicament.
4. L'efecte indesitjable presenta característiques irreversibles (mort, malformacions congènites i totes aquelles reaccions que deixen seqüeles permanents).

#### 3.1.2.5.5. Existència d'una causa alternativa

1. L'explicació alternativa és més versemblant que la relació causal amb el fàrmac avaluat.

2. Hi ha una possible explicació alternativa però és menys versemblant que la relació fàrmac-reacció adversa.
3. No hi ha suficient informació en la targeta de notificació per a poder avaluar l'explicació alternativa.
4. Es disposa de les dades necessàries per a descartar una explicació alternativa.

Aquest sistema permet resumir tota la informació indispensable per a valorar la relació de causalitat entre un fàrmac i una reacció adversa en un codi de cinc xifres, que permet la seva ràpida recuperació i modificació si és necessari, així com la seva conversió en les categories de causalitat definida o certa, probable, possible, condicional i improbable.

Una de les limitacions que presenta, però, és que a cada notificació se li adjudica una determinada relació de causalitat independentment del nombre de fàrmacs sospitosos que hi hagi i no s'aplica un algorítme a cada fàrmac.

### 3.1.3. Generació de senyals

L'objectiu principal dels programes de notificació voluntària és la detecció de noves associacions fàrmac-reacció amb rapidesa. Per aquest motiu la revisió periòdica del banc de dades és imprescindible.

Les noves associacions s'estableixen tenint en compte el grau de sospita que cada fàrmac presenta en la seva corresponent notificació. D'aquesta manera es revisen les noves associacions en les quals el fàrmac a estudiar apareixi en dues notificacions com a medicament sospitós o bé quan es presenti en quatre notificacions com a fàrmac acompanyant. L'existència de casos amb reexposició positiva, absència d'altres fàrmacs acompanyants o l'exclusió d'altres etiologies reforcen l'establiment d'una relació de causalitat. Així mateix, la reunió de diverses notificacions amb la mateixa reacció adversa procedents de diferents metges pot reflectir la presència d'una nova associació si s'assumeix que aquests metges en desconeixen la seva notificació prèvia (Àvila et al.; 1989).

Un cop detectat un "primer avis" o un senyal intern d'una nova associació, cal contrastar-la amb les dades procedents d'altres països i alhora intentar obtenir informació addicional.

Després de la seva verificació i discussió, les noves associacions

s'acceptaran o es rebutjaran com a senyals. En el primer cas s'empren-  
dran les mesures reguladores i d'informació que siguin oportunes o  
s'endegaran estudis epidemiològics més específics encaminats a veri-  
ficar o rebutjar el senyal. En el segon cas la informació quedarà ar-  
xivada i pendent de noves revisions posteriors.

#### 3.1.4. Càlcul de la incidència de reaccions adverses

Tan sols es notifica una proporció (desconeguda) dels esdeveniments  
patològics sospitosos de ser reaccions adverses produïdes per medica-  
ments. Per tant, amb un sistema de recollida de dades del tipus de la  
notificació voluntària no és possible determinar-ne la incidència.  
Tanmateix, es pot obtenir informació valuosa a partir del càlcul de  
la incidència notificada, que dona una indicació del límit inferior  
de risc en l'ús d'un medicament. Encara resulta més difícil la compa-  
ració de les incidències notificades de reaccions adverses quan s'han  
introduït fàrmacs similars al mercat, aproximadament al mateix temps,  
i quan no hi ha biaixos que puguin explicar la notificació selectiva  
de reaccions adverses per a algun dels fàrmacs estudiats.

Per al càlcul de la incidència, a més, s'ha de conèixer el nombre de  
pacients tractats (denominador). Malgrat que sovint es desconeix el  
denominador primari -nombre de pacients sotmesos al tractament- es

pot obtenir un denominador secundari (xifres de vendes).

L'aplicació de la DDD -unitat de mesura del consum proposada pel "Drug Utilization Research Group" de l'Oficina Regional Europea de l'OMS- permet obtenir per a cada medicament una idea quantitativa del nombre de pacients tractats per unitat de temps en una comunitat (Lunde et al., 1979).

Això permet calcular una estimació del risc, on el numerador està format pel nombre de casos notificats i el denominador pel nombre de DDD consumides. Aquesta xifra s'obté amb l'aplicació de la fórmula següent:

$$n^{\circ} \text{ DDD} = \frac{\text{nombre d'unitats venudes durant un any expressat en mg}}{\text{DDD en mg}}$$

Així per exemple, s'han utilitzat les dades de consum de la Seguretat Social espanyola, cedides pel CINIME ("Centro Institucional de Información de Medicamentos") en el càlcul de les estimacions dels riscos d'hepatotoxicitat per a les diferents sals i esters de l'eritromicina.

## 3.2. APLICACIÓ DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓ VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS A L'ESTUDI DE LES RAH

### 3.2.1. Població i temps de l'estudi

S'han recollit totes les notificacions de RAH des de l'inici del Programa el novembre de 1982 fins al desembre de 1988; ambdós inclosos. Per a una major comoditat en l'anàlisi de les dades, les notificacions que corresponien als dos darrers mesos de l'any 1982 s'han inclòs en l'any 1983.

Els centres que hi han participat són Catalunya, Cantàbria, Navarra, la Comunitat Valenciana i Castella-Lleó, bé que la seva incorporació ha estat gradual. Les característiques d'aquests centres pel que fa a l'any d'incorporació al Programa, la població que cobreixen, el nombre de metges col·legiats i el nombre de notificadors s'exposen a la taula 16.

Aquestes notificacions procedeixen totes de metges (gairebé un 70% d'aquests són d'hospital i la resta de l'assistència extrahospitalària). S'han inclòs en l'anàlisi les publicacions a algunes revistes mèdiques nacionals de caire general ("Medicina Clínica", "Atención Primaria", "Revista Clínica Española") així com les que han aparegut durant el període de l'estudi en les revistes especialitzades "Gas-



Taula 16.- Característiques dels Centres Regionals integrats fins l'any 1988 al Sistema Espanyol de Farmacovigilància.

	Catalunya	Cantàbria	Navarra	Comunitat Valenciana	Castella-Lleó
Inici Programa	Nov 82	Nov 85	Juny 85	Nov 86	Abril 86 <sup>1</sup>
n° habitants <sup>2</sup>	5.978.638	522.663	515.900	3.732.676	2.582.312
n° metges col·legiats <sup>3</sup>	23.000	1.873	2.402	13.415	9.850
n° metges notificadors (any 89)	1.100	215	213	674	149

<sup>1</sup> La fase pilot començà l'abril de 1986, amb 86 metges notificadors. S'incorporà al Sistema Espanyol de Farmacovigilància l'any 1988.

<sup>2</sup> Padró de l'any 1986.

<sup>3</sup> Per a tots els centres el nombre de metges col·legiats correspon a l'any 1989 excepte per a Cantàbria, que és el de l'any 1987.

troenterologia y Hepatología" i "Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo". Aquestes últimes han estat revisades pel centre de Castella-Lleó des de l'any 1983.

Dins el grup de programes específics de farmacovigilància s'han utilitzat les notificacions procedents del Programa de Farmacovigilància de l'Hospital General de la CS de la Vall d'Hebron i les de diferents estudis de seguiment intensiu propis de cada centre participant, però s'han exclòs de les anàlisis generals i perfils les notificacions procedents de l'Estudi Internacional de l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica relacionades amb l'ús de medicaments, i les de l'Estudi de Malformacions Congènites del GIPEC (Grup Investigador per a la Prevenció d'Embriopaties i Malformacions Congènites a Catalunya).

### 3.2.2. Selecció de les notificacions de RAH

El grup 0700 del diccionari de termes de l'OMS correspon al Sistema Hepatobiliar. Comprèn 53 termes preferents agrupats en 32 termes d'alt nivell.

Per a l'estudi s'han escollit primer totes les notificacions que contienien una reacció adversa del grup 0700 i després s'han exclòs les que no estaven relacionades directament amb una alteració hepàtica o

que podien ser degudes a altres causes com per exemple hemorràgia gastro-intestinal, rectorràgia, melenes, còlic biliar, carcinoma de vies bilfars i ginecomàstia, entre altres.

També s'han exclòs de l'estudi aquelles notificacions en les quals es presentava un augment aïllat de la fosfatasa alcalina (aquest terme a més està classificat dins del grup de les alteracions de tipus metabòlic i endocri, que correspon al codi 0800), les porfíries i les descompensacions d'hepatotopaties cròniques.

Així, la recerca s'ha fet pels termes següents del Diccionari de l'OMS:

$\alpha$ -fetoproteïna, augment  
 cefalina, floculació anòmala  
 colúria  
 coma hepàtic  
 enzims hepàtics, augment  
 femta, alteració del color  
 fetge, degeneració grassa  
 funció hepàtica, alteració  
 gammaglutamiltranspeptidasa, augment  
 hemorràgia hepàtica  
 hepatitis  
 hepatitis colestàsica  
 hepatitis infecciosa

hepatitis neonatal  
hepatoesplenomegàlia  
hepatoesplenomegàlia neonatal  
hepatomegàlia  
hiperbilirubinèmia  
hiperbilirubinèmia, empitjorament  
icterícia  
icterícia neonatal  
infart hepàtic  
insuficiència hepàtica  
lesió hepatocel.lular  
lesió hepatocel.lular neonatal  
malaltia veno-oclusiva  
necrosi hepàtica  
neoplàsia hepàtica  
neoplàsia hepàtica benigna  
neoplàsia hepàtica maligna  
prova bromosulfataleïna anòmala  
quocient albúmina/globulina alterat  
SGOT, augment  
SGPT, augment  
síndrome de Budd-Chiari  
síndrome hepatorenal

A partir d'aquí s'han obtingut totes les notificacions relacionades

amb RAH, amb les corresponents reaccions adverses acompanyants o associades al quadre hepàtic.

### 3.2.3. Anàlisi i valoració de les RAH

En el Programa, en general, es sol·licita informació addicional als metges notificadors quan les notificacions descriuen patologies greus o impliquen fàrmacs de recent introducció al mercat. Això succeeix aproximadament en un 20-25% dels casos. Les dades que es demanen es refereixen sovint a possibles patologies subjacents, altres fàrmacs presos pel pacient que no s'hagin esmentat en la notificació original, efectes del mateix fàrmac o altres similars presos amb anterioritat o bé alguna altra informació rellevant que no hagi estat detallada pel notificador (com dosi, via d'administració, edat, durada del tractament, etc.).

De fet, pel que fa a les RAH, en els dos primers anys de l'estudi es contactà amb el metge notificador -en general, per via telefònica- en un 20% dels casos, el tercer any en un 35% i el quart any en un 40% dels casos. A partir del cinquè any (any 1987) i fins a l'actualitat s'ha passat un qüestionari o protocol de recollida d'informació en les notificacions de RAH (vegeu l'Annex 2) i el seguiment ha augmentat fins a un 75% dels casos. En el 25% restant no s'ha pogut contac-

tar amb el metge, o bé la informació estava completa.

### 3.2.3.1. Definició del tipus de lesió hepàtica

En principi i per a cada notificació s'ha respectat el diagnòstic fet pel metge notificador o en la publicació sempre que no es disposés d'informació addicional (bioquímica, biòpsia, ecografia abdominal, etc.). En cas contrari, s'han aplicat els criteris comuns per a totes elles, els quals s'enumeren a continuació (Danan et al., 1987; Benichou i Danan, 1989):

- a) Quadres de predomini citolític: només hi ha un augment de les transaminases (TA) o bé el quocient TA/FA és igual o superior a 5 (FA: fosfatasa alcalina), tenint en compte el nombre de vegades que aquestes determinacions superen els valors normals. Es valoren les determinacions més elevades en un mateix dia i si és possible a l'inici del quadre.

S'utilitzen els valors de referència que proporciona el metge i en el seu defecte es tenen en compte valors considerats estàndar a 37°C (Anònim, 1987b):

FA sèrica: 21-90 UI/L (0,4 a 1,5  $\mu\text{mol/s}$  per litre)

SGOT: 10 a 40 unitats Karmen/ml (100 a 300  $\mu\text{mol/s}$  per litre)

SGPT: 10 a 40 unitats Karmen/ml (50 a 430  $\mu\text{mol/s}$  per litre)

- b) Quadres de predomini colestàsic: només hi ha un augment de la FA o bé el quocient TA/FA és igual o inferior a 2, sempre i quan es faci la determinació en les condicions abans esmentades i quan el valor de l'augment de les TA sigui inferior a 8. En cas que aquest valor sigui superior es considera que s'ha produït una necrosi hepàtica i el quadre es qualificar com a mixt (Lewis i Zimmerman, 1989).

En absència dels valors de la FA es considera que hi ha colestasi quan es presenten signes clínics (icterícia, pruíja) i a més hi ha un augment de la  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasa ( $\gamma$ -GT) o bé de la bilirubina -a expenses de la directa-, o en cas que constin aquestes dues alteracions de les proves de laboratori.

Si a més existeix un augment de les TA (per sobre de 8 vegades els valors normals) es considera que la lesió és de tipus mixt.

Els valors de referència per a la bilirubina sèrica i la  $\gamma$ -GT, si no els proporciona el metge, són:

bilirubina sèrica total (Malloy-Evelyn): 0,3 a 1,0 mg/dl (5,1 a 17  $\mu\text{mol/l}$ ).

directa: 0,1 a 0,3 mg/dl (1,7 a 5,1  $\mu\text{mol/l}$ )

indirecta: 0,2 a 0,7 mg/dl (3,4 a 12  $\mu\text{mol/l}$ )

$\gamma$ -GT: 4 a 60 U/l (0,07 a 1,00  $\mu\text{mol/s per litre}$ )

Es parla de colestasi pura quan hi ha un augment de la bilirubina i de la FA sense que les TA estiguin alterades.

Es parla de colestasi dissociada sempre que hi hagi un augment de la  $\gamma$ -GT i la FA sense que es presentin alteracions de la bilirubina ni de les TA, i no es disposi d'una biòpsia hepàtica que mostri l'existència de granulomes.

- c) Quadres mixtos: quan el quocient TA/FA es troba entre 2 i 5, tenint en compte les condicions esmentades amb anterioritat, i quan segons l'aplicació del quocient, el quadre es qualifica com de predomini colestàsic però hi ha unes TA superiors a 8.
- d) En els casos en què la bilirubina és normal, no es presenta clínica i no es compleixen els criteris de TA>8, la RAH es qualifica com a "alteració dels enzims hepàtics".
- e) Si es presenta clínica i alteracions dels enzims hepàtics, però no es disposa d'un diagnòstic clínic o de dades quantitatives suficients, el quadre no es pot qualificar i es parla d'"hepatitis" sense especificar. Això ha succeït en 32 notificacions.



Malgrat que alguns autors (Striker i Spoelstra, 1985) consideren les hepatitis granulomatoses com a un subapartat de les citolítiques, en l'apartat de Resultats s'han analitzat per separat. El seu diagnòstic s'ha fet per la biòpsia hepàtica.

D'altra banda, s'han considerat hepatitis cròniques totes aquelles que presenten signes clínics o biològics durant més de sis mesos i que han estat diagnosticades com a tals pel metge notificador o bé aquelles en les quals la histologia mostra signes de cronificació al cap d'aquest temps. La resta s'han qualificat com a agudes.

#### 3.2.3.2. Valoració de la gravetat

S'ha fet considerant els mateixos criteris i categories que per a la resta de notificacions: mortals, greus, moderades i lleus (vegeu l'apartat 3.1.2.4). La gravetat s'ha valorat tenint en compte l'evolució i la durada del quadre, així com les seves característiques clíniques i biològiques (temps de protrombina, valors de TA, etc.).

Tanmateix, cal assenyalar que s'ha avaluat la gravetat del conjunt de la notificació i per tant, malgrat que en absència de clínica associada les alteracions enzimàtiques són lleus, si en la notificació hi constaven altres reaccions com per exemple limfopènia, anèmia o vascul

litis, la gravetat s'ha qualificat de moderada. Així mateix, alguns quadres d'hepatitis sense especificar han estat lleus degut a la seva evolució i a les mínimes alteracions enzimàtiques que presentaven els pacients.

### 3.2.3.3. Establiment de la relació de causalitat

En general, els criteris seguits per a l'establiment de la relació de causalitat són els descrits en l'apartat 3.1.2.5 i les categories de causalitat són les mateixes, és a dir, definida, probable, possible, condicional i improbable. S'han exclòs de l'estudi aquelles notificacions que han estat qualificades com a improbables.

S'ha considerat d'especial importància l'exclusió d'una causa alternativa a l'hora de discernir entre les RAH probables i les possibles. Així, els quadres d'hepatitis citolítiques que complien la resta de criteris (excepte la reexposició positiva) en els quals la serologia vírica (si més no al VHB) era negativa i/o hi havia una biòpsia compatible s'han qualificat com a probables. L'ecografia abdominal també s'ha tingut en compte però no era una dada imprescindible en les hepatitis citolítiques. Si mancava aquesta informació, la relació de causalitat ha estat qualificada com a "possible".

La serologia al VHA tan sols s'ha valorat quan es demostrava una infecció vírica recent (IgM anti-VHA), ja que alguns autors afirmen que a partir dels 30 anys la quasi totalitat de la població adulta a Espanya presenta anticossos a-VHA positius (Bruguera et al., 1982; Vargas et al., 1979).

També s'ha valorat la negativitat al virus d'Epstein-Barr; citomegalovirus i altres virus quan constava a la notificació. En cas contrari l'exclusió d'una hepatitis vírica del tipus B (HBsAg, anti-HBc) s'ha considerat suficient, ja que al nostre país la freqüència d'hepatitis agudes causades per aquests virus és molt baixa (Milicua et al., 1981).

En cap cas no s'ha disposat d'informació sobre l'exclusió d'una hepatitis C o D.

A més, s'ha intentat recollir els antecedents epidemiològics (transfusions, contactes, etc.) així com els hàbits tòxics (drogaadició, consum d'alcohol, etc.), antecedents de malalties hepàtiques, insuficiència cardíaca, embaràs, etc. (vegeu l'Annex 2), però cal tenir en compte que aquests factors són difícils de verificar.

Els quadres d'hepatitis colestàsica (que complien també els altres criteris exceptuant la reexposició) en els quals es va disposar d'una ecografia abdominal normal o d'alguna altra exploració complementària

(gammagrafia, colangiografia retrògrada, etc.) que descartés l'existència d'una obstrucció de les vies biliars i/o en els quals la biòpsia hepàtica va ser compatible, s'han qualificat com a "probables". També s'ha valorat la negativitat de la serologia vírica així com els antecedents epidemiològics, hàbits tòxics, etc.

Les notificacions en les quals mancava la informació sobre l'estat de les vies biliars i/o el resultat de la biòpsia hepàtica s'han considerat "possibles".

Els mateixos criteris s'han aplicat a les hepatitis de tipus mixt, hepatitis sense especificar, alteracions dels enzims hepàtics, lesions cròniques i hepatitis granulomatoses (òbviament en aquestes la biòpsia és imprescindible per al seu diagnòstic).

Pel que fa als tumors hepàtics i a les lesions vasculars, la relació de causalitat s'ha qualificat com a "probable" en les notificacions en què hi havia un informe anatomopatològic compatible. En les altres s'ha qualificat com a "possible".

D'altra banda, cal assenyalar que a cada notificació li correspon un algoritme i per tant s'estableix una única relació de causalitat per a tots els fàrmacs que s'impliquen en cadascuna d'elles. Això significa que les reaccions qualificades com a condicionals poden estar infravalorades si en la notificació hi ha més d'un fàrmac sospitós i

algun d'ells és potencialment hepatotòxic.

#### 3.2.4. Codificació i anàlisi de la informació

La codificació i emmagatzement de la informació s'han fet seguint el procés propi i de manera idèntica que per a la resta de notificacions del SEFY.

Tanmateix cal esmentar que per a la classificació dels grups terapèutics implicats en les RAH s'ha utilitzat la classificació de la EPhMRA en totes les anàlisis tret de quan es fan les descripcions dels mateixos (vegeu apartat 4.3). La raó principal per a fer-ho així ha estat que un dels inconvenients que presenta aquesta classificació es que de vegades s'hi prima la indicació i de vegades el grup farmacològic o químic. Així per exemple, l'estanozolol es troba dins el grup A (digestiu), mentre que en l'estudi s'ha considerat junt amb les altres hormones sexuals (grup G). Així mateix, les combinacions a dosis fixes d'antibiòtics (com per exemple l'eritromicina) amb fàrmacs actius sobre l'aparell respiratori són classificades per la EPhMRA dins el grup R (respiratori). Per a les descripcions dels quadres d'hepatotoxicitat ha estat més útil afegir-les al grup dels antibiòtics.

### 3.3. PARÀMETRES ESTADÍSTICS UTILITZATS

No s'ha fet cap assumpció sobre la distribució que seguia la població per a les diferents variables mesurades i, per tant, s'han utilitzat proves no paramètriques per a la seva anàlisi. Per a l'estudi de dues variables qualitatives s'ha utilitzat la prova de xi-quadrat ( $\chi^2$ ) i per a l'estudi d'una variable quantitativa i una de qualitativa s'ha aplicat la prova de Kruskal-Wallis (K-W).

La consideració de diferències estadísticament significatives s'ha establert a partir de  $p < 0,05$ .

Pel que fa a l'estadística descriptiva, els paràmetres escollits per a l'anàlisi de les variables estudiades estan en funció de la caracterització de la informació més rellevant en cada cas. Així, en els grups on hi havien nombres de casos superiors a 12 s'hi han calculat mitjanes ( $\bar{x}$ ), intervals de confiança al 95% i/o desviacions estàndar (DE), amb el valor mínim i el màxim. En la resta i segons el cas es descriuen les mesures de la tendència (mitjana, mediana, mode), amb el valor mínim i el màxim.

L'obtenció dels diferents paràmetres estadístics s'ha fet mitjançant el paquet estadístic SPSS-X.

S'ha utilitzat un ordinador VAX-725 i el paquet estadístic SPSS-X per

a l'anàlisi de les dades.

### 3.4. RECERCA I PERFILS BIBLIOGRÀFICS

La recerca i la selecció de la bibliografia utilitzada s'ha fet per diferents vies, tant manuals com mecanitzades.

Apart de les referències personals i dels llibres de consulta esmentats a l'apartat 3.1.2.5.2, s'ha efectuat una recerca manual en la publicació Current Contents (Life Sciences) des de l'any 1987, entrant d'una banda per les revistes de l'especialitat i d'altra banda per les següent paraules clau: hepatotoxicity, hepatotoxic, hepatitis, hepatitis chronic, hepatocellular, jaundice, liver, liver-damage, liver disease, liver function, liver injury i cirrhosis.

A més, s'han consultat les microfiches del "Iowa Drug Information Service", disponible a la DFCUAB des de l'any 1986, per a obtenir la bibliografia referent als fàrmacs relacionats amb les RAH.

Perl que fa a la consulta mecanitzada, s'ha utilitzat la base de dades del MEDLINE, a través del gestor DIALOGUE disponible a l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), incloent des de 1983 a 1988.. S'han utilitzat les següents paraules clau: adverse effect, liver

disease, hepatotoxicity, drug, human.

En totes aquestes fonts s'hi han escollit totes les publicacions en català, castellà, francès, anglès i italià, a més de les d'altres idiomes que presentaven un resum en anglès de l'article corresponent.





UNIVERSITAT AUTÒNOMA  
DE BARCELONA  
BIBLIOTECA

REG. 200226

SIS. \_\_\_\_\_

REF. 111

