





Tesis doctoral

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en
los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana



M^a Teresa Ortín Romero

Directores:

Dr. José Francisco Horga de la Parte

Dr. Pedro Zapater Hernández

Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández, 2015



A mis padres.





UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

Al Dr. Horga, por su generosidad al permitirme desarrollar este trabajo, ayudarme y compartir sus conocimientos y experiencias.

Al Dr. Zapater por su inagotable entrega y disponibilidad, su dedicación y su paciencia, que tanto me han enseñado profesional y personalmente.

A la Dra. Peiró por ser apoyo siempre y embarcarme en sus proyectos.

A la Dra. Llanos por ser guía y apoyo en mis inicios.

A Mayte y a todas las compañeras de la sección de Farmacología Clínica del HGUA, por las risas y tantos momentos compartidos.

A Jesús por hacer más fácil la recta final.

A mis padres, que me regalan un amor sin límites todos los días y porque estamos juntos en esto.

A mi hermano y a su tropa, que son parte de mí.

A mis amigos, por demostrarme que la familia también se puede elegir. Especialmente a Alonso por estar cuando le he necesitado.

A mi equipo farmacéutico por apoyarme.

Gracias a todos por acompañarme en este camino.



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN [15]

1.1.- Lesiones hepáticas por fármacos [17]

1.1.1.- Mecanismos de daño hepático [17]

1.1.2.- Factores de riesgo [19]

1.1.2.a. Características individuales [20]

1.1.2.b. Otros factores [22]

1.1.3.- Diagnóstico clínico [23]

1.1.3.1. Biomarcadores de función hepática [23]

1.1.3.1.1. Biomarcadores séricos [24]

1.1.3.1.2. Otros biomarcadores [27]

1.1.3.2. Patrones de lesión hepática [28]

1.1.4.- Atribución de causalidad al fármaco de la lesión hepática [29]

1.1.4.1. Métodos de atribución de causalidad [30]

1.1.5.- Relevancia de las lesiones hepáticas ambulatorias por fármacos [33]

1.2.- Planteamiento del problema [35]

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS [39]

3.- MATERIALES Y MÉTODOS [43]

3.1.- Obtención de la información [43]

3.2.- Grupo de estudio [47]

3.2.1.- Selección del grupo de estudio [47]

3.2.2.- Individualización de los datos [49]

3.2.3.- Aplicación de algoritmos de causalidad [52]

3.2.3.1. Algoritmo del SEFV [53]

3.2.3.2.- Algoritmo de Naranjo y colaboradores [57]

3.2.3.3.- Algoritmo CIOMS o regla de la RUCAM [59]

3.3. Grupos control [62]

3.3.1.- Selección de los grupos control [62]

3.3.1.a.- Grupo control 1 [62]

3.3.1.b.- Grupo control 2 [63]

3.3.2.- Registro de la información [63]

3.4.- Análisis de la población de estudio y controles [64]

3.4.1.- Análisis estadístico [66]

4.- RESULTADOS [71]

4.1.- Selección de la población [71]

4.1.1.- Grupo de estudio [71]

4.1.2.- Grupos control [72]

4.2.- Características de los grupos de estudio [72]

4.2.1.- Sexo [73]

4.2.2.- Edad [73]

4.2.3.- Otros factores [75]

4.2.3.1.- Alcohol [75]

4.2.3.2.- Otras sustancias de abuso distintas del alcohol (tabaco, cocaína u otras) [75]

4.2.3.3.- Infección viral (hepatitis A, B o C, virus de herpes, virus de Epstein-Bar o citomegalovirus) [77]

4.2.3.4.- Hepatopatía no viral distinta de lesión por fármacos (cirrosis, enfermedad hepática crónica u otras alteraciones hepáticas) [77]

4.3.- Tipo de lesión [78]

4.3.1.- Evolución [78]

4.4.- Tratamientos farmacológicos [79]

4.4.1.- Análisis de las diferencias en la frecuencia de prescripción por principio activo entre el grupo de estudio y el grupo control 1 [79]

4.5.- Algoritmos de atribución de causalidad [83]

4.5.1.- Análisis de los principios activos clasificados por los algoritmos del SEFV, Naranjo y RUCAM [84]

4.5.1.a.SEFV [84]

- 4.5.1.b.- Naranjo [87]
- 4.5.1.c.- RUCAM [89]
- 4.5.2.- Análisis comparativo SEFV-RUCAM [95]
 - 4.5.2.1.- Características de la población: sexo y edad [95]
 - 4.5.2.2.- Diagnóstico previo [98]
 - 4.5.2.3.- Conocimiento previo [101]

5.- DISCUSIÓN [107]

6.- CONCLUSIONES [117]

7.- BIBLIOGRAFÍA [121]

8.- ANEXOS [137]

Anexo 1: Resultados analíticos de pacientes de la población de estudio para los que se realizó seguimiento [137]

Anexo 2: Clasificación por algoritmos de todos los principios activos registrados en la población de estudio [140]

Anexo 3: Valores de OR para los principios activos prescritos en la población de estudio [192]

Anexo 4: Análisis de los factores de riesgo tras aplicar el algoritmo de Naranjo [195]



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández



1.- INTRODUCCIÓN



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

1.- Introducción

En la actualidad las lesiones hepáticas se relacionan con más de 800 fármacos distintos (1), una cantidad creciente en parte por el elevado número de principios activos introducidos en el mercado en los últimos años (2). El impacto de este tipo de lesiones radica en su potencial gravedad: la tasa de supervivencia es sólo del 20% en caso de fallo hepático agudo (2). En particular, se estima que 1 de cada 600-3500 ingresos hospitalarios lo son por lesiones hepáticas causadas por fármacos (1), y que éstas superan el 10-15% de hepatitis fulminantes, el 3-10% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general (3) (4) y el 10% de las hepatitis agudas que acuden a un servicio de urgencias hospitalarias (5). La incidencia anual de hepatitis aguda grave probablemente relacionada con fármacos se ha estimado en 7,4 por 10⁶ habitantes (6).

La hepatotoxicidad ha constituido la causa principal de restricciones de uso y retirada de fármacos del mercado en los últimos 25 años en Europa y Estados Unidos (7) (8) (9). Sin embargo, no es fácil establecer la incidencia real de estas reacciones en la población general (10) (11). La mayor parte de la información actualmente disponible respecto a la incidencia de alteraciones en la función hepática causadas por fármacos procede de 1) los ensayos clínicos realizados para el registro y comercialización de un nuevo fármaco (estudios pre-comercialización) y 2) de los sistemas de farmacovigilancia que incluyen los programas de notificación espontánea y la realización de estudios observacionales de casos y controles, cohortes y series de casos y que se llevan a cabo una vez que el nuevo fármaco está en el mercado (estudios post-comercialización) (12) (13) (14) (15) (16), (17) (18). Todas estas fuentes de datos presentan limitaciones que podrían dificultar la extrapolación de sus resultados a la población general (19).

En el caso de los ensayos clínicos *pre-comercialización* las limitaciones son de carácter temporal (duran meses y por tanto no tienen capacidad para detectar lesiones con períodos de latencia superiores) y poblacionales (incluyen pacientes muy seleccionados que pueden no representar la población general y en número limitado), por lo que el número de casos de hepatotoxicidad detectados es inferior al registrado durante el período de post-comercialización del producto (20), durante el cual es posible detectar aquellos principios activos de potencial hepatotóxico bajo o de tiempo de latencia mayor. Para detectar la incidencia de un efecto adverso en un ensayo clínico con una probabilidad de error inferior al 5% necesitamos, de acuerdo con la distribución de Poisson, tratar a un número de pacientes tres veces superior al denominador de la incidencia real que se pretende averiguar (21). Por ejemplo, si consideramos reacciones idiosincrásicas o graves que aparecen en 1/1.000 o 1/10.000 individuos respectivamente, un estudio debería analizar una población de al menos 3.000 individuos para identificar las pri-

meras o 30.000 en el caso de las segundas (10). Los estudios pre-comercialización no suelen incluir más de 2.000-5.000 pacientes (7) (11).

Por todas estas limitaciones intrínsecas al diseño de los estudios pre-comercialización, la identificación del potencial hepatotóxico de un fármaco antes de su comercialización es muy difícil. Por ello la observación debe mantenerse una vez el producto ha sido puesto en el mercado, vigilando las elevaciones asintomáticas de los parámetros analíticos de actividad hepática. A pesar de ello, aquellos productos que en sus primeras fases de desarrollo muestren un potencial hepatotóxico es frecuente que no lleguen a comercializarse.

En cuanto a la fase de *post-comercialización* de un fármaco, la mayor parte de la información acerca del potencial hepatotóxico de estos procede de los programas de *notificación espontánea* implantados a nivel internacional por los respectivos sistemas de farmacovigilancia. Las estimaciones de la incidencia de hepatotoxicidad a partir de datos de notificación espontánea realizadas comparando para un fármaco determinado la frecuencia de aparición de esta lesión con la de otras reacciones adversas arrojan unas cifras en torno a un 9,5% en Reino Unido (22), 5,9% en Dinamarca (18) y 4,2% en Nueva Zelanda (23).

Sin embargo, y a pesar de ser considerado el planteamiento más coste-efectivo para la detección de reacciones adversas (24), las notificaciones espontáneas presentan importantes limitaciones:

- 1.- Infranotificación. Es muy difícil de estimar pero la mayoría de estudios muestran tasas importantes de infranotificación incluso de reacciones graves (se notifican sólo entre 1/100 y 1/1000) y demuestran que la frecuencia de notificación se influye por la gravedad y novedad de la reacción, el tiempo de comercialización del fármaco o el grado de sospecha del profesional.
- 2.- Las características de los casos no notificados pueden diferir de las de los que sí se comunican a las autoridades. Por ejemplo, se notifican más los casos más graves o con tiempos de latencia más cortos.
- 3.- Describir la población de consumidores del fármaco y los patrones de exposición es difícil.

Otro problema de estos sistemas de notificación es que, a pesar de disponer de información, el 50% de los casos evaluados en detalle con posterioridad a su notificación no estuvieron relacionados con el fármaco evaluado (25).

En cualquier caso, estos sistemas de notificación espontánea sirven para generar señales de alerta que deben ser complementadas con la realización de estudios, en la mayoría de los casos observacionales (casos-controles o cohortes) y por tanto sujetos a sesgos pero que permitirían una aproximación al objetivo de la farmacovigilancia tal y como se define en el RD 577/2013: “la farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez autorizados”.

1.1.- Lesiones hepáticas por fármacos

El hígado es un órgano de importancia vital para el normal funcionamiento del cuerpo humano. Entre sus múltiples y esenciales funciones se encuentra el metabolismo de la mayoría de las sustancias de origen exógeno y, por tanto, de fármacos. La mayoría de fármacos son moléculas lipofílicas que atraviesan la membrana del enterocito para llegar al hígado a través de la circulación portal, que transporta la sangre procedente del tracto gastrointestinal y bazo (75% de la sangre que llega al hígado. El 25% restante lo hace a través de la arteria hepática) (26). Es en el hepatocito, la unidad celular hepática, donde se desencadenan los procesos de biotransformación oxidativa (implica fundamentalmente al citocromo P-450) y de conjugación (con grupos glucurónidos, glucósidos, sulfatos, derivados metilados y acetilados). El resultado es un producto por lo general más hidrosoluble que las proteínas de la membrana hepática exportan a plasma para posteriormente ser excretados por vía renal o tracto gastrointestinal (27).

1.1.1.- Mecanismos de daño hepático

Un fármaco puede alterar el normal funcionamiento del hepatocito por diferentes mecanismos que se diferencian en función del daño intracelular producido (10):

- Citólisis: el fármaco forma enlaces covalentes con proteínas intracelulares y de membrana, alterándose los gradientes iónicos celulares y la producción de ATP. Todos estos cambios pueden conducir a la ruptura de la célula (28) (29) (A en la figura 1).
- Interrupción del flujo biliar: el fármaco se une a las proteínas de transporte en la membrana canalicular. En este caso el daño es consecuencia de la acumulación de ácidos biliares tóxicos (B en la figura 1).

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

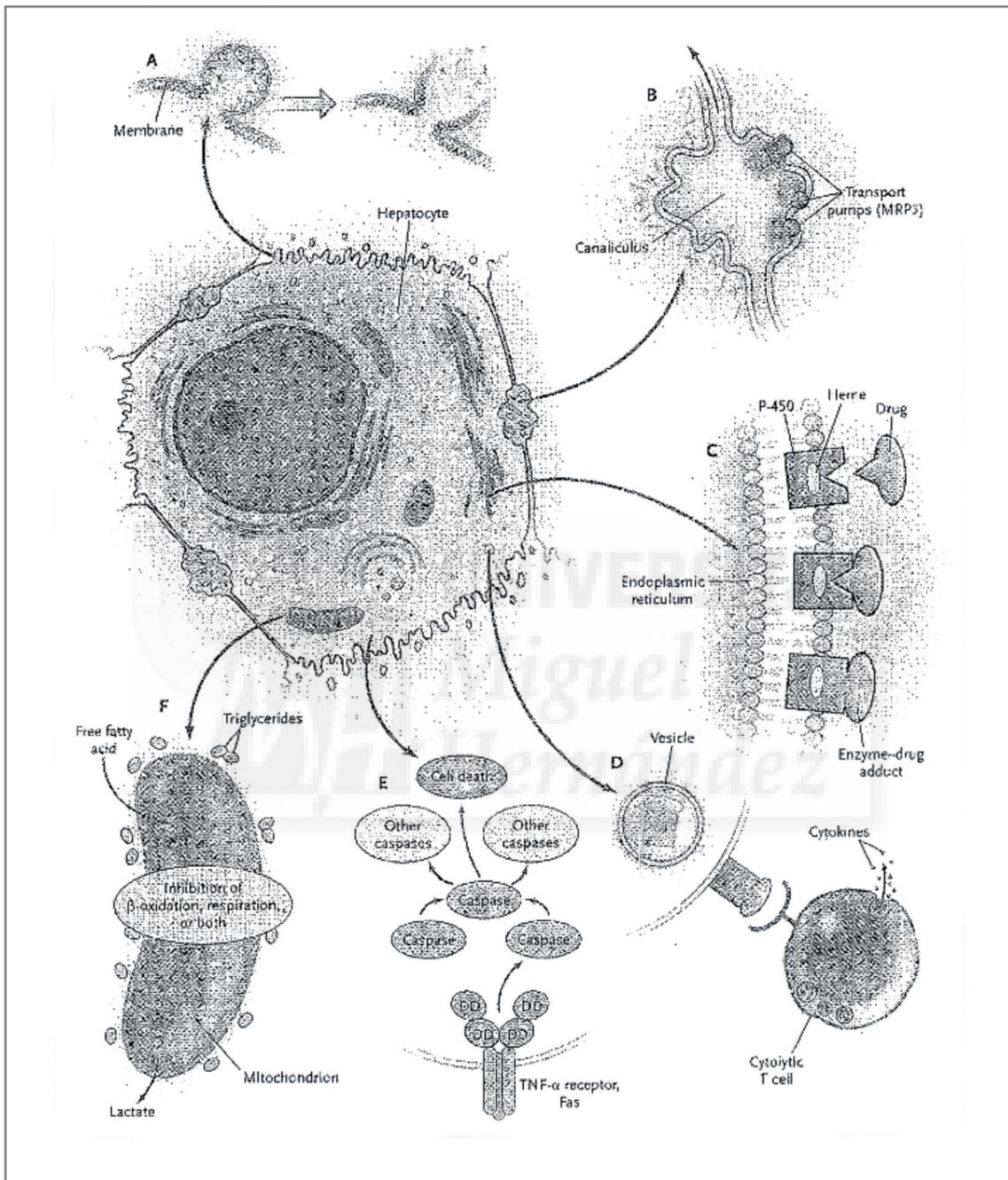


Figura 1. Diagrama de los mecanismos de daño hepático extraído de Lee WM 2003 (3). A: citolisis; B: interrupción del flujo biliar; C y D: respuesta inmune; E: apoptosis; F: inhibición de la función mitocondrial.

- Respuesta inmune: unión fármaco-proteína que da lugar a aductos a partir de las reacciones de biotransformación de alta energía en el citocromo P-450 (C en la figura

- 1) que pueden inducir la producción de anticuerpos o la respuesta citolítica directa por células T (D en la figura 1).
- Apoptosis: se desarrolla junto a la respuesta inmunomediada, destruyendo los hepatocitos por las vías de TNF y Fas (30) (E en la figura 1).
- Inhibición de la función mitocondrial: la unión del fármaco altera las enzimas de la cadena respiratoria y la beta-oxidación. Como consecuencia se impide la metabolización de los ácidos grasos libres, y el metabolismo anaerobio provoca la acidosis láctica y la acumulación de especies reactivas de oxígeno, que conllevan la disrupción del ADN mitocondrial (F en la figura 1).

Las lesiones hepáticas causadas por fármacos pueden clasificarse en lesiones dependientes y no dependientes de la dosis administrada (7):

Las reacciones dosis-dependientes suelen detectarse en su mayoría en los estudios pre-comercialización, y suelen tener períodos de latencia (tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la alteración) cortos (días) por causar toxicidad directa sobre el hígado.

La hepatotoxicidad asociada a fármacos no dosis-dependiente es habitualmente más leve y transitoria y puede, a su vez, clasificarse en reacciones de hipersensibilidad (inmuno-mediadas) y reacciones idiosincrásicas. Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por períodos de latencia intermedios (1-8 semanas) y suelen acompañarse de exantema, fiebre, eosinofilia y efecto de reexposición positivo. Las reacciones idiosincrásicas suelen tener períodos de latencia más largos (hasta 12 meses), gravedad variable, no se asocian a reacciones de hipersensibilidad y el efecto de reexposición al fármaco es variable y retardado.

1.1.2.- Factores de riesgo

Independientemente del mecanismo de hepatotoxicidad, cada fármaco suele presentar un patrón característico al desarrollar alteraciones de la función hepática condicionado por las características del individuo, las características químicas propias del fármaco y otros factores ambientales (31).

1.1.2.a. Características individuales

1. Género

Tradicionalmente los datos publicados han apuntado hacia una mayor frecuencia (un 50% más) de reacciones adversas por fármacos en el sexo femenino (32). Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado estudios que muestran resultados divergentes a este respecto (33) (19).

Algunos estudios indican una mayor susceptibilidad a la toxicidad de halotano (34), diclofenaco (35), tetraciclinas (36), metildopa (37), nitrofurantoína, sulfonamidas, o troglitazona (38) en mujeres.

Por otra parte, algunos estudios han observado una mayor frecuencia de hepatotoxicidad en hombres tratados con amoxicilina-clavulánico (39) (40) (35) y en receptores de transplantes varones tratados con azatioprina.

2. Edad

La influencia de la edad sobre la frecuencia de aparición de lesiones hepáticas depende de los cambios en el metabolismo hepático, principalmente en neonatos y en edad avanzada. A pesar de ello, la mayoría de lesiones hepáticas por fármacos ocurren durante la edad adulta.

En niños, el mecanismo de sulfatación prevalece sobre la glucuronidación. En personas de edad avanzada el riesgo sanguíneo hepático disminuye, las interacciones farmacológicas son frecuentes y puede existir daño funcional hepático como consecuencia de factores como una dieta pobre o infecciones, entre otros. Los datos disponibles respecto a la frecuencia de aparición de alteraciones enzimáticas asociadas al consumo de fármacos indican una mayor frecuencia en personas de edad avanzada (mayores de 50 o 65 años) (33) (19), resultado de una mayor exposición, uso de múltiples agentes y una biodisponibilidad del fármaco alterada (41). Además la gravedad de las lesiones aumenta con la edad, como ocurre con isoniazida (42) y halotano (34) y su potencial letalidad (43). Sin embargo, los niños son más susceptibles a la toxicidad inducida por ácido valproico (44) (43) y al desarrollo de síndrome de Reye por salicilatos (45) (46).

A pesar de ello, se dispone de escasa información acerca de la influencia que la edad puede tener sobre el metabolismo de la mayoría de fármacos (2).

3. Variabilidad genética

El riesgo de sufrir lesiones hepáticas tras el consumo de un fármaco puede aumentar o disminuir en función del fenotipo de las enzimas que participan en las vías oxidativas, en las vías de activación de fármacos, en los procesos de secreción biliar, en la modulación de respuesta inmune o al estrés celular y en las vías implicadas en los procesos de muerte celular (47).

Un ejemplo de ello es el CYP2D6, la isoenzima que metaboliza el 25-30% de los fármacos utilizados en la práctica clínica. La variabilidad en la respuesta a estos agentes reside a menudo en los polimorfismos de ésta enzima. En estudios de genotipado se han identificado dos alelos no funcionales de la enzima en un subgrupo de individuos “metabolizadores lentos”, en los que potencialmente existirá una tendencia mayor a sufrir efectos adversos de los fármacos sustrato de la isoenzima (48).

Otro ejemplo de la predisposición familiar a padecer lesiones hepáticas por fármacos son diversas enfermedades mitocondriales hereditarias que potencialmente aumentan la toxicidad del ácido valproico (49).

4. Enfermedad hepática pre-existente

No hay suficientes datos para asumir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con patología hepática previa (2). Los datos disponibles con muchos fármacos proceden de observaciones clínicas y series de casos (50), como ocurre en el caso de la rifampicina. Existen datos clínicos de una mayor susceptibilidad en pacientes con infección por VIH o hepatitis (51) (52) (53), a desarrollar hepatotoxicidad tras la exposición a ibuprofeno y posiblemente otros AINE (54), tras terapia mieloablativa como preparación para trasplante de médula ósea (que resulta en enfermedad hepática veno-oclusiva, también conocido como síndrome de obstrucción sinusoidal) (55), y posiblemente tras la toma de antiandrógenos como flutamida y acetato de ciproterona (56).

5. Otras enfermedades o estados

Determinadas enfermedades pueden aumentar los efectos tóxicos de algunos fármacos (44). Un ejemplo de ello es la hepatotoxicidad del halotano, que aumenta en pacientes con obesidad e hipertiroidismo (57) (58) (59). El ayuno también predispone a la toxicidad hepática por paracetamol (60) y se ha sugerido una influencia de la desnutrición en la aparición de la hepatotoxicidad por isoniazida (61).

Otro ejemplo es la toxicidad hepática de tetraciclinas (36) e isoniazida (62) que se incrementa durante el embarazo, o que la artritis reumatoide parece aumentar el riesgo de hepatotoxicidad por salicilatos (63).

Diabetes, obesidad y fallo renal predisponen a desarrollar fibrosis hepática inducida por metotrexato, y la infección por VIH confiere mayor riesgo de hipersensibilidad a sulfamidas (64). El trasplante renal supone un factor de riesgo para la lesión vascular hepática por azatioprina (38) y el fallo renal predispone a padecer hígado graso inducido por tetraciclinas (2).

Otras observaciones clínicas indican que la hepatitis asociada a sulfasalazina parece ser más común entre pacientes con artritis reumatoide que entre los que sufren enfermedad inflamatoria intestinal (65) y que el síndrome de obstrucción intestinal inducido por fármacos anticancerosos es más común tras trasplante de médula ósea, así como en pacientes con infección crónica por HCV (55).

6. Hábitos tóxicos

El consumo de alcohol u otras drogas de abuso interfiere directamente con el metabolismo de determinados fármacos, aumentando las concentraciones sanguíneas de estos e incrementando así sus efectos tóxicos sobre el hígado (66) (67); la ingesta crónica de alcohol, que induce el citocromo P450, reduce el umbral de toxicidad e intensifica la severidad de las lesiones (63) de fármacos como metotrexato (68) (41), isoniazida (69) (41), halotano (70), paracetamol (71) (41) y otros agentes (72) (73) (74) (31).

1.1.2.b. Otros factores

1. Tratamientos concomitantes

Los pacientes que toman varios medicamentos son más susceptibles de sufrir lesión hepática que aquellos que toman un solo fármaco (38) (75) (76).

Este aumento de la toxicidad puede ocurrir porque uno de los fármacos produzca un incremento en el metabolismo del otro fármaco a un intermediario tóxico por el citocromo P-450 (por ejemplo paracetamol, isoniazida, ácido valproico, y algunos anticonvulsivantes y anticancerosos), por alteración de su biodisponibilidad (por reducción del flujo biliar o por competición por las vías canaliculares para la excreción biliar (fase III de la eliminación del

fármaco)) o por interacciones que originen lesiones mitocondriales que deriven en toxicidad y muerte celular (41).

2. Reacciones adversas previas

La existencia de reacciones adversas previas tras la toma del mismo u otros fármacos aumenta el riesgo de volver a experimentarlas. A pesar de ello en la práctica clínica los casos de sensibilidad cruzada son poco frecuentes (41). Ejemplos son los anestésicos haloalcanos, eritromicinas, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, isoniazida y pirazinamida, sulfonamidas y otros compuestos con grupos sulfuros (por ejemplo algunos inhibidores de la ciclooxigenasa 2) y algunos AINE (41).

Una reacción anterior al mismo fármaco predispone a una segunda lesión hepática de mayor gravedad (43).

1.1.3.- Diagnóstico clínico

Las reacciones de hepatotoxicidad asociadas a fármacos se manifiestan clínicamente de forma similar a otras enfermedades hepáticas (104), lo que dificulta su diagnóstico (44). De hecho, no existe un protocolo específico para el diagnóstico de la hepatotoxicidad causada por fármacos, sino que se utiliza los mismos procedimientos diagnósticos, de laboratorio y de imagen que se utilizan en cualquier caso de lesión hepática. Por tanto, el diagnóstico definitivo de lesiones hepáticas por fármacos se realiza por lo general por exclusión de causas alternativas (44) (11).

1.1.3.1. Biomarcadores de función hepática

Además de los modelos animales empleados en estudios pre-clínicos para predecir la hepatotoxicidad de un fármaco en humanos, en la práctica clínica y pre-clínica sería necesario disponer de biomarcadores específicos y sensibles que permitieran la detección de casos raros con escasa incidencia de falsos positivos (77).

En la actualidad se dispone de biomarcadores bioquímicos o séricos y genómicos o histológicos entre otros, todos con ciertas limitaciones.

1.1.3.1.1. Biomarcadores séricos

El primer paso en un diagnóstico de toxicidad en hígado suele ser la identificación de una alteración analítica de parámetros bioquímicos hepáticos:

1. Alanina-aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico-pirúvico sérica (SGPT)

Esta enzima intracelular desarrolla su función durante la glucogénesis, transfiriendo un grupo amino de la alanina para formar ácido pirúvico en el citoplasma de los hepatocitos (78).

En un estado fisiológico normal las aminotransferasas suelen estar en suero a bajas concentraciones (78). Cuando se produce una lesión en la membrana de la célula hepática, aumenta la permeabilidad y se liberan a sangre mayores cantidades de estas enzimas (78). No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se produzca esta liberación, por lo que existe poca correlación entre el grado de lesión hepática celular y las concentraciones séricas de aminotransferasas (78) (79). Por ello, su elevación absoluta no tiene significado pronóstico en los trastornos hepatocelulares agudos (78).

De hecho pacientes no tratados o tratados con placebo experimentan aumentos leves de este marcador de actividad hepática: 19 de 93 voluntarios sanos incluidos en estudios en fase 1, mostraron valores de ALT superiores al límite de la normalidad al menos una vez, y en un 7,5% se registró un valor de ALT dos veces mayor a la normalidad (80). Por ello y para descartar falsos positivos se considera en los ensayos clínicos que existe daño hepático en pacientes con valores de ALT superiores en 3 o 5 veces al límite superior de normalidad (LSN) para las concentraciones séricas de esta enzima.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual con una población mucho menos seleccionada que la de ensayos clínicos las anomalías de ALT inferiores a 3 veces el LSN no pueden descartarse fácilmente como lesión hepática. Por tanto, y según el consenso de expertos internacionales, se considera que existe lesión hepática cuando los niveles séricos de ALT superan el doble del LSN (81).

2. Aspartato-aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT)

Esta enzima cataliza la transferencia de un grupo amino del ácido aspártico al ácido oxalacético, dentro del ciclo de la glucogénesis en el hígado y en tejido extrahepático, encontrándose en músculo cardíaco, esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos (82). A nivel celular, se puede aislar en el citoplasma o en la mitocondria.

Un aumento de los niveles séricos de esta enzima puede ser señal de hepatitis, lesión por isquemia o hepatotoxicidad por toxinas o fármacos. El origen hepático de la enzima se sugiere cuando se incrementan sus concentraciones séricas de forma simultánea a las cifras de ALT.

Se considera al cociente entre los dos parámetros como un indicador del tipo de alteración: $AST/ALT \leq 1$ indicaría daño celular y, $AST/ALT > 1$ se asociaría a ciertos tipos de alteraciones hepáticas como las causadas por el consumo de alcohol (78) (83). Una relación $AST:ALT > 2:1$ es sugerente, mientras que una 3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica, condición en la que la ALT con frecuencia es normal (78).

En ictericia obstructiva las aminotransferasas no suelen estar elevadas. Una excepción es la fase aguda de la obstrucción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. Los valores disminuyen con rapidez (78).

3. Fosfatasa alcalina (FA):

La FA sérica normal está formada por muchas isoenzimas procedentes del hígado, hueso, placenta y, menos a menudo, intestino delgado (78).

Se puede aislar la isoenzima hepática de la membrana plasmática del hepatocito y del conducto biliar.

En condiciones normales los pacientes de más de 60 años pueden tener una elevación leve de la FA (1-1,5 veces el LSN), mientras que los individuos con grupos sanguíneos O y B a veces presentan elevaciones después de una comida rica en grasas a causa del paso de la FA intestinal a la sangre (78). Igualmente la enzima se encuentra elevada de manera no patológica en niños y adolescentes en crecimiento óseo rápido y en la última etapa de los embarazos normales a causa del aporte de la FA placentaria (78).

En casos de obstrucción biliar se produce un aumento en los niveles séricos de esta enzima por aumento de la síntesis y liberación de la enzima. Y en casos de colestasis, se produce un cúmulo de ácidos biliares en los hepatocitos que solubilizan la membrana plasmática produciendo la liberación de FA. (83).

Un aumento inferior a 3 veces el LSN de FA puede observarse en varios tipos de enfermedad hepática por lo que no es específico de colestasis (78).

Las elevaciones superiores a 4 veces el LSN ocurren principalmente en pacientes con trastornos hepáticos colestásicos, enfermedades hepáticas infiltrativas, como cáncer; trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio óseo (por ejemplo enfermedad de Paget). En las enfermedades óseas la elevación es a expensas de un aumento de las isoenzimas óseas (78).

4. Bilirrubina total (BT):

La bilirrubina es un pigmento derivado del catabolismo de la hemoglobina del que existen dos tipos:

- 1.- Directa o conjugada (BC): soluble en agua, representa la actividad excretora del hígado, aumentando en obstrucciones biliares, colestasis, en tumores hepáticos, en tumores de cabeza de páncreas, en estenosis de conductos biliares, hepatitis y cirrosis. Conjugada con glucurónico u otras proteínas hepáticas.
- 2.- Indirecta o no conjugada (BNC): soluble en lípidos, representa el 90% de la bilirrubina total en individuos sanos siendo sus concentraciones sanguíneas resultado del equilibrio entre la producción y la captación y conjugación hepática del pigmento. Aumenta cuando se incrementa la producción de bilirrubina como en hemólisis, eritropoyesis inefectiva, transfusiones de sangre y lesiones musculares o cuando disminuye la captación hepática o la conjugación como en el síndrome de Gilbert o en la ictericia fisiológica del recién nacido.

La bilirrubina total incluye la bilirrubina conjugada y la no conjugada.

Según el consenso de expertos internacionales, el término “lesión hepática” debe emplearse cuando exista un aumento por encima de 2 veces el LSN en ALT o BC o un aumento combinado de AST, FA y BT, con alguno de ellos por encima de dos veces el LSN (81). Los términos de “cirrosis”, “enfermedad hepática crónica”, “necrosis hepática” o “hepatitis” se reservan para casos en los que existan pruebas histológicas que sustenten dicho diagnóstico (81).

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la regla general es considerar que existe daño hepático cuando los niveles de ALT son mayores a tres veces su LSN (7). De hecho, uno de los criterios empleados en la actualidad para la evaluación del potencial hepatotóxico de nuevas moléculas en ensayos clínicos es la regla de Hy o “Hy’s rule” (7). Según ésta, valores de ALT por encima de 3 veces el LSN acompañados de valores de BT por encima de 2 veces el LSN se asocian a una mortalidad entre un 10 y un 50% (84).

Estas pruebas tienen sus limitaciones ya que sólo miden un número limitado de funciones del hígado y, algunas detectan lesión celular (ALT) o interferencias en el flujo biliar (FA) y no lesión hepática (78). Por eso se recomienda utilizarlas en batería: cuando más de una de estas pruebas es anormal o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una enfermedad hepática es alta; si todos son normales, la probabilidad es baja. De hecho, la combinación de ALT y BT constituye un marcador altamente específico y de razonable sensibilidad de enfermedad hepática (77) y la relación ALT:FA clasifica el patrón de la lesión (valores ≤ 2 corresponden a una lesión de tipo colestásico) (81) (77) (85) (86) (87).

5. Otros biomarcadores séricos

La utilidad de otros marcadores como la α -glutathion-S-transferasa (GST α), gamma-glutamyltransferasa (GGT), 5-nucleotidasa (5'ND), sorbitol deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa, glutamato deshidrogenasa o ácidos biliares ha sido probada para su uso en la práctica clínica en condiciones específicas (88) (77).

Otros de más reciente identificación y todavía en investigación son la paroxonasa-1, purina-nucleósido fosforilasa o la malato deshidrogenasa (77) (89).

1.1.3.1.2. Otros biomarcadores

Un biomarcador genómico es una porción de información identificable en el ADN y/o ARN acerca de un proceso biológico normal, patogénico y/o respuesta a una intervención terapéutica (90).

Las huellas de transcripción genética en tejido hepático se correlacionan con la hepatotoxicidad, y han probado su utilidad en sistemas in vitro y como indicadores predictivos de hepatotoxicidad en estudios pre-clínicos. Además las manifestaciones histopatológicas de daño hepático pueden venir precedidas de cambios a nivel transcripcional, por lo que la obtención del perfil genético podría acortar los períodos de tratamiento en estudios animales en las fases de pre-comercialización de un fármaco (91).

Sin embargo, la utilidad de la biopsia en el diagnóstico de toxicidad hepática es limitada, por el riesgo asociado y la incomodidad de la prueba (44). Ésta se reserva como última opción en caso de incertidumbre en el diagnóstico, severidad de la patología, prognosis o decisiones para su tratamiento (92).

Otros biomarcadores potenciales de lesión hepática en animales y humanos son los microARNs circulantes (77), todavía en investigación pero atractivos por su accesibilidad no-invasiva y relativa estabilidad (93) (94) (95) (96). Aquellos genotipos que puedan tener impacto sobre la respuesta a hepatotóxicos indicarían a qué poblaciones se puede administrar un fármaco de forma segura (97).

1.1.3.2. Patrones de lesión hepática

En función de los parámetros diagnósticos se clasificará el tipo de lesión en 3 patrones:

a.- Hepatocelular

Patrón típico observado en hepatitis víricas y hepatopatías alcohólicas (98) que cursa con inflamación hepática, necrosis, esteatosis o una combinación de las tres.

Los valores de ALT se encuentran elevados al menos dos veces el LSN, o el cociente ALT/FA es 5 o superior (70).

Cuando este tipo de lesión está causada por un fármaco y se retira el fármaco responsable suele producirse un descenso marcado y rápido de los niveles de aminotransferasas, normalmente en el plazo de dos semanas desde la interrupción del tratamiento (21).

b.- Lesión colestásica

Patrón característico de las colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria y muchas lesiones hepáticas inducidas por fármacos que se caracteriza por la inhibición del flujo biliar (98).

En este tipo de lesión, AST y ALT aumentan moderadamente, mientras que la FA aumenta más de dos veces su LSN (70) y el colesterol se mantiene en sus niveles fisiológicos.

En las lesiones colestásicas los niveles normales de FA y bilirrubina pueden tardar semanas o meses en recuperarse (21).

c.- Mixta

Mezcla características de las lesiones hepatocelulares y colestásicas. Este patrón aparece en hepatitis víricas y en muchos casos de lesiones hepáticas por fármacos (98).

En este tipo de lesión hepática tanto ALT como FA se encuentran elevadas, y el cociente entre ellas está entre 2 y 5 (70).

A pesar de que, como ya se ha comentado, una lesión hepática causada por fármacos pueda parecerse en su clínica a cualquiera de las lesiones hepáticas originadas por otras causas, la mayoría de ellas se presentan como hepatitis aguda y daño colestásico (92). Las reacciones tipo hepatitis cursan con síntomas generales, ictericia, aumento de transaminasas y, hasta coagulopatía y encefalopatía. Por otra parte, las reacciones tipo colestásico se manifiestan con ictericia, elevación de FA, prurito y, ductopenia o cirrosis biliar (92). En cualquier caso y como ya se ha comentado, el proceso diagnóstico es el mismo, siendo necesarias las mismas pruebas analíticas y de imagen para las lesiones hepáticas de cualquier naturaleza (92).

1.1.4.- Atribución de causalidad al fármaco de la lesión hepática

El proceso de atribución de causalidad tras la aparición de una reacción adversa es muy complejo ya que son muchos los factores que intervienen en cada caso.

En primer lugar, la dificultad radica en la inespecificidad de los cuadros clínicos desarrollados por la toxicidad de determinados fármacos, indiferenciables de otros procesos patológicos, y variables en cuanto a gravedad, dosis-dependencia o períodos de latencia. Por otra parte, las características del paciente, del fármaco o el diagnóstico de otras patologías son información necesaria pero usualmente de difícil acceso o incompleta, lo que impide un análisis etiológico eficaz y complica la atribución de la causalidad a un solo agente.

En caso de las reacciones de hepatotoxicidad, se suma la falta, como ya se ha comentado en el apartado anterior, de un marcador o protocolo de diagnóstico exclusivo, siendo éste último por exclusión de otras causas.

En cualquier caso, es la observación y capacidad de asociación del evaluador, en función de la disponibilidad de datos, lo que permite establecer la fuerza de la asociación.

Con el objetivo de alcanzar un diagnóstico rápido y eficaz que evite la potencial gravedad de este tipo de reacciones, durante los últimos años se han desarrollado diversos algoritmos cuyo objetivo es evaluar la relación entre la aparición de una alteración en la función hepática y el consumo de algún principio activo.

1.1.4.1.- Métodos de atribución de causalidad:

Desde 1976, clínicos, autoridades sanitarias y médicos de la industria farmacéutica, han diseñado numerosos métodos que de una manera estructurada ayudan a establecer la relación de causalidad entre la aparición de una reacción adversa y el fármaco administrado (99). Sin embargo no podemos entender esta probabilidad como una relación matemática inequívoca, ya que no podemos establecer con certeza absoluta una relación causal entre el fármaco y la aparición del efecto adverso. De hecho, algunos autores consideran esta probabilidad una relación subjetiva no precisa, interpretándola como el grado de creencia del evaluador, es decir, de la incertidumbre de éste (92).

La mayoría de los métodos diseñados por clínicos emplean un algoritmo que puede definirse como “un método formalizado para procesar la información sobre un efecto adverso, de forma escalonada, con el fin de identificarlo como una reacción adversa y evaluar la posibilidad de que exista una relación verdadera entre el fármaco y el efecto adverso” (99).

a.- Algoritmo del Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV)

Uno de los primeros métodos de imputación de causalidad de un acontecimiento adverso a un fármaco fue el diseñado por Karch y Lasagna en 1977 (100). Este método estructurado se caracteriza por requerir ciertas características para que el evento pueda ser considerado una reacción adversa (y no envenenamiento accidental o intento de suicidio); una vez clasificada como tal, la respuesta a 7 preguntas valora el grado de causalidad en 5 categorías: definitiva, probable, posible, condicional o sin relación.

En la actualidad la Agencia Española del Medicamento emplea una adaptación de este método para la evaluación de cualquier reacción adversa registrada en su sistema de farmacovigilancia independientemente de su naturaleza.

Este algoritmo evalúa la posible relación fármaco-reacción adversa en función de una serie de factores: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada del fármaco sospechoso, efecto de la reexposición al fármaco sospechoso y exclusión de causas alternativas. El algoritmo puntúa cada uno de estos factores en una escala de -3 a +3. La suma del total de puntuaciones obtenidas se clasifica en categorías de probabilidad.

b.- Algoritmo de Naranjo y colaboradores

El algoritmo de Naranjo y colaboradores nació en 1981 debido a las limitaciones que el

algoritmo de Karch y Lasagna presenta en su aplicación en la práctica clínica, y a la falta de reproducibilidad de resultados usando los métodos de evaluación de reacciones adversas a fármacos disponibles (101) (102) (103).

Al igual que en el método diseñado por Karch y Lasagna, se definió reacción adversa excluyendo fallos terapéuticos, envenenamiento intencionado o accidental y abuso de fármacos. En este caso los autores clasificaron la probabilidad de que el fármaco fuera el causante de la reacción adversa como “definida”, “probable”, “posible” o “dudosa”, mediante la evaluación de la secuencia temporal, patrón de respuesta, retirada, reexposición, causas alternativas, respuesta al placebo, niveles de fármaco en tejidos y fluidos corporales, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el fármaco y confirmación con pruebas objetivas. Cada uno de estos factores se puntúa en una escala de -1 a +2, y la suma total corresponde a cada una de las categorías de probabilidad citadas.

Los resultados de validación mostraron una menor variación entre los resultados de los distintos evaluadores, es decir mejoraron la reproducibilidad en las evaluaciones.

c.-Algoritmo CIOMS o regla de la RUCAM

Sin embargo, debido a los problemas de especificidad, sensibilidad y validación presentados por estos algoritmos y con el objetivo de desarrollar una aproximación más específica para las reacciones de hepatotoxicidad surgieron los algoritmos desarrollados por Stricker (104), Maria y Vitorino (105) y el Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS) (106). Todos ellos se basan, a falta de marcadores o pruebas específicas de hepatotoxicidad, en las características del cuadro clínico (10): relación temporal entre exposición al fármaco y aparición de la alteración, presentación o perfil sintomático y alteraciones analíticas y/o histológicas, exclusión de causas alternativas, mejoría con retirada del fármaco o la reaparición positiva/negativa tras la reintroducción.

La regla RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method) o algoritmo de la CIOMS se considera referencia para la evaluación de la relación causal fármaco-lesión hepática (ver tablas 4 y 5 en apartado de Materiales y métodos). Su origen se remonta a París en 1989, año en el que se celebró el Council for Medical Sciences o CIOMS, reunión de expertos en la que se acordó una terminología común y unos criterios diagnósticos adecuados para las lesiones hepáticas causadas por fármacos.

El algoritmo de la CIOMS fue validado utilizando casos de lesión hepática moderada-severa (marcadores de actividad hepática como ALT, como mínimo duplican el valor de referencia) por fármacos para los que se conocía una respuesta positiva a la readministración del fármaco y para los que el algoritmo evaluó correctamente la probabilidad con la información disponible antes de la readministración o cuando se administraron fármacos concomitantes (107). Los datos de validación han mostrado que este algoritmo se correlaciona bien con los resultados obtenidos con la readministración (107) y se aproxima en mayor medida a la práctica clínica habitual en comparación con otros algoritmos, a pesar de obtener un rendimiento bajo en casos graves de hepatotoxicidad (108).

Sin embargo, ciertos aspectos limitan su uso. El primero de ellos es que no mejora el proceso diagnóstico o el manejo del paciente por su necesaria aplicación a posteriori, tras detectar y resolverse la alteración. Por otra parte la aplicación del algoritmo se ve comprometida cuando no se dispone de datos analíticos suficientes para clasificar la reacción ni contempla períodos de latencia inferiores a 5 días o superiores a 30 días tras la administración del fármaco, excluyendo los casos que no se ajusten a un patrón temporal definido. Además, algunos de los ítems pueden tener una interpretación variable. Por ejemplo, el período de latencia puede considerarse desde el inicio de los síntomas o desde la primera analítica alterada registrada. Igualmente, para el período de remisión, se puede considerar la completa normalización de los valores o, como en el caso de este algoritmo, la disminución al 50% desde el valor máximo alcanzado. Tampoco se especifica si el conocimiento previo debe considerarse sólo en caso de ser indicado en el apartado de precauciones en la ficha técnica o si el consumo de alcohol debe ser crónico para considerarlo un factor de riesgo. Por último, la reexposición al fármaco sospechoso de causar la alteración es una práctica poco habitual, por lo que evaluar la respuesta a ésta es difícil y disminuye el rendimiento del algoritmo.

Maria y Vitorino propusieron una modificación de la regla de la RUCAM (105) (109), incluyendo rasgos inmunoalérgicos (fiebre, sarpullido o citopenia) en el sistema de puntuación y excluyendo factores de riesgo (edad, alcohol y embarazo), consumo concomitante de fármacos o la clasificación de las lesiones en hepatocelulares o colestásicas (105).

En comparación con la escala de Maria y Vitorino, la escala de la RUCAM se ajustó más a la práctica clínica habitual (108) y es más sensible (aunque menos específica). A pesar de ello, el rendimiento de ambas escalas fue bajo en los casos más graves. Sólo para el 18% de los casos evaluados el acuerdo entre ambas escalas fue absoluto ($K=0,28$), se observaron discrepancias

de un nivel (excluido frente improbable) en el 47% de casos y de dos niveles (posible frente definido) en un 30,7%. La suma de los casos en los que el acuerdo fue absoluto y los de mínimo desacuerdo, o concordancia entre los dos algoritmos, fue del 66%.

Por tanto, y a pesar de los intentos de otros autores por mejorar el algoritmo propuesto por la CIOMS (110) (111), hasta el momento éste es el único validado retrospectivamente y el que muestra mejores resultados.

1.1.5.- Relevancia de las lesiones hepáticas ambulatorias por fármacos

Sólo dos estudios post-comercialización han analizado la relación entre la toma de fármacos y la aparición de las reacciones de hepatotoxicidad en pacientes ambulatorios:

a.- Massachussets (E.E.U.U.)

El primero de ellos se realizó en Massachussets con el objetivo de cifrar la incidencia de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas, de cualquier etiología, en la población general (33).

Para este estudio retrospectivo, se utilizó la información recogida en los registros informatizados de los servicios sanitarios del estado norteamericano de Massachussets durante 12 meses, revisando historias clínicas y analíticas para confirmar los diagnósticos.

Se incluyeron aquellos pacientes para los que se registró una alteración en los marcadores de actividad hepática mayor de dos veces para ALT, o una elevación combinada en AST, FA y BT, con una de ellas con valores superiores a dos veces su correspondiente LSN.

Para determinar la etiología medicamentosa el paciente debió haber iniciado tratamiento con algún fármaco de hepatotoxicidad conocida, es decir, indicada como precaución o “warning” en su ficha técnica con anterioridad a la aparición de la alteración y, en caso de disponer de los datos necesarios, la elevación analítica debió desaparecer a los 3 meses de interrumpir el tratamiento con el fármaco evaluado.

De los 258 casos revisados, 219 (84,9%) se identificaron como alteraciones en los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas. De estos, 50 casos (22,8%) se asociaron a fármacos de hepatotoxicidad conocida y 31 (14,2%) a etiología desconocida.

Los resultados indicaron una incidencia de alteraciones hepáticas asociadas a fármacos de 40,6 casos cada 100.000 personas por año con una mayor frecuencia entre las personas de edad avanzada (33). Sin embargo, este valor podría ser mayor debido al elevado número de casos potencialmente atribuibles al consumo de algún fármaco pero finalmente clasificados como de etiología desconocida.

El estudio mostró una mayor incidencia de alteraciones hepáticas en la población general que la considerada con anterioridad y, particularmente, la asociada a fármacos, que resultó la más frecuente.

b.- Nevers (Francia)

El segundo estudio sobre población general se realizó durante un período de 3 años en el área de Nevers (Francia) para evaluar la incidencia y severidad de las reacciones adversas hepáticas (19).

Para la inclusión de pacientes en este estudio se definió la lesión hepática como una elevación de ALT o de bilirrubina conjugada por encima de 2 veces el LSN o, una combinación de AST, FA y BT elevadas estando una de ellas por encima de dos veces el LSN. En cuanto al tratamiento, se incluyeron aquellos fármacos iniciados al menos dos meses antes de la aparición de la alteración hepática y, como método de evaluación de causalidad el habitualmente empleado por las autoridades francesas de farmacovigilancia.

Se registraron un total de 95 casos. De estos, 34 casos se identificaron como alteraciones hepáticas asociadas a fármacos, de las que el 82% correspondieron a pacientes ambulatorios.

La tasa de incidencia global anual fue de $13,9 \pm 2,4$ por 100 000 habitantes-año, que se corresponde con una tasa de incidencia estándar anual de $8,1 \pm 1,5$ casos por 100 000 habitantes-año. La incidencia estándar en ratio mujer/hombre fue de 0,86 (0,26-2,90) hasta los 49 años de edad y de 2,62 (1,00-6,92) después de ésta.

Los grupos farmacológicos que más frecuentemente se asociaron a la aparición de estas lesiones hepáticas fueron los anti-infecciosos, psicótropos, agentes hipolipemiantes y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

De este estudio se concluyó que el número de reacciones de hepatotoxicidad por fármacos en esta región podía ser 16 veces mayor que el recogido por notificación espontánea en los sistemas de farmacovigilancia. Es decir, que la incidencia y gravedad de las hepatitis inducidas por

fármacos estarían infravaloradas (19).

En España se dispone de escasa información acerca de la incidencia de las reacciones adversas hepáticas, y en su mayoría procede de la recogida de casos por notificación espontánea o publicación científicas. Sólo un estudio realizado por Ibáñez y colaboradores (112) se basó en un análisis epidemiológico prospectivo de base poblacional que analizó la incidencia de daño hepático agudo grave no causado por enfermedades infecciosas, metabólicas u obstructivas. Como criterios de inclusión se establecieron unos valores analíticos de BT > 3mg/dl, ALT ≥ 5 LSN, y/o FA ≥ 2 LSN, serologías virales negativas y ausencia de ictericia obstructiva u otras causas evidentes de enfermedad hepática como alcoholismo, patología tumoral, tóxica o metabólica. Los datos recogidos mostraron un 96% (103/107) de pacientes incluidos en el estudio que había tomado al menos un fármaco previamente, por lo que se consideró esta posibilidad como diagnóstico. Los resultados mostraron una tasa de incidencia anual de 7,4 casos por millón de habitantes-año, con una mortalidad del 11,9%. (6).

En la Comunidad Valenciana específicamente, se ha recogido información acerca de los pacientes que fueron atendidos en la Unidad Hepática del Hospital General Universitario de Alicante entre diciembre de 2002 y Septiembre de 2007, para los que según criterio de un hepatólogo uno o varios fármacos pudieran estar implicados (92). De los 44 casos finalmente incluidos en el estudio, 20 fueron mujeres y la edad media resultó ser 56,22 años (DS=16,39). Los agentes más frecuentemente identificados como posibles causantes de la alteración fueron los antiinfecciosos seguidos de los agentes para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, este estudio, además de desarrollarse en el ámbito hospitalario, no tuvo como objetivo principal la evaluación de la frecuencia o gravedad de lesiones hepáticas leves.

1.2.- Planteamiento del problema

En la población general se detectan con frecuencia alteraciones leves de la función hepática tras el consumo de fármacos, pero se desconoce su incidencia real. No existe información acerca de la incidencia real de estas lesiones en la Comunidad Valenciana.

Por otra parte, existen herramientas diagnósticas que permiten clasificar la probabilidad de que una reacción adversa en general, o una lesión hepática en particular, haya sido causada por un fármaco pero su aplicación no se ha validado para alteraciones leves de los marcadores de

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

actividad hepática. Por tanto, no se dispone de herramientas diagnósticas específicas de lesiones hepáticas leves asociadas al consumo de fármacos.





2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

2.- Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

Determinados fármacos pueden provocar elevaciones leves/moderadas y transitorias de los parámetros analíticos que reflejan la actividad hepática sin llegar a motivar un ingreso hospitalario pero que supondrían un riesgo potencial para la salud del paciente.

Objetivo principal

Determinar la frecuencia de alteraciones analíticas hepáticas leves/moderadas y su relación con la exposición a fármacos en la población de la Comunidad Valenciana.

Objetivos secundarios

- 1.- Describir las características diferenciales de los pacientes que experimentaron alteraciones leves de la función hepática tras tomar algún fármaco frente a los pacientes que, o bien no sufrieron alteraciones hepáticas tomando tratamiento farmacológico o, que sí las sufrieron sin haber seguido tratamiento con fármacos.
- 2.- Identificar aquellos parámetros que puedan influir en la aparición de las alteraciones leves de la función hepática y la relevancia del tratamiento farmacológico.
- 3.- Evaluar el manejo clínico de estos pacientes.
- 5.- Comparar el rendimiento de los algoritmos de causalidad del SEFV y de la RUCAM en este tipo de lesiones.





3.- MATERIALES Y MÉTODOS



3.- Materiales y Métodos

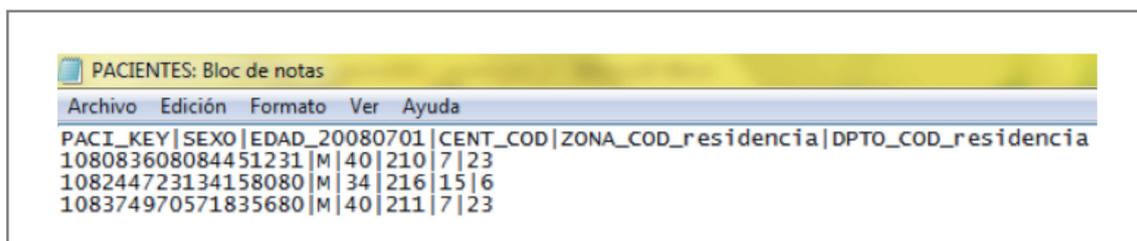
Este proyecto fue aprobado por el CEIC del Centro Superior de Investigaciones en Salud Pública, autorizado por la Dirección General de Farmacia y desarrollado con financiación parcial del Instituto de Salud Carlos III.

3.1.- Obtención de la información

Para la realización de este estudio se utilizó la información disponible en los servicios centrales de la Dirección General de Farmacia de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana (Dirección General de Farmacia). Mediante estos sistemas se accedió a la información clínica y analítica de los pacientes atendidos en los centros de Atención Primaria que en Junio de 2008 estaban informatizados a través de ABUCASIS II (programa informático implantado en los centros sanitarios de toda la comunidad autónoma). El acceso a los sistemas informáticos se realizó por el personal autorizado siguiendo un protocolo de obtención de información acorde al objetivo del estudio y garantizando la confidencialidad y los procedimientos establecidos y publicados por la Generalitat Valenciana. Para desarrollar este estudio se recogieron los datos analíticos informatizados correspondientes a pacientes atendidos en cualquiera de los centros de Atención Primaria del territorio autonómico entre Enero de 2008 y Junio de 2009.

La información se extrajo de las bases de datos originales y se proporcionó en tablas formato texto debidamente anonimizadas. En ningún momento los investigadores tuvieron acceso a valores identificativos del paciente como nombre, DNI o número SIP. Las tablas con las que finalmente se realizó el trabajo contenían la siguiente información:

Tabla “pacientes”



PACI_KEY	SEXO	EDAD_20080701	CENT_COD	ZONA_COD_residencia	DPTO_COD_residencia
108083608084451231	M	40	210	7	23
108244723134158080	M	34	216	15	6
108374970571835680	M	40	211	7	23

Figura 2. Lista de pacientes con datos de sexo, edad y residencia según los datos originales.
Fuente: Elaboración propia.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

Campo	Valor	Significado
PACI_KEY	Numérico	Código identificativo de cada paciente, anonimizado y disociado por completo de los datos originales de cada uno de ellos
SEXO	H/M	Identifica el género del paciente como “H” para hombres y “M” para mujeres
EDAD	Numérico	Indica la edad en años del paciente con fecha 1 de julio de 2008
CENT_COD	Numérico	Código identificativo del centro asignado al paciente durante el estudio
ZONA_COD RESIDENCIA	Numérico	Código identificativo de la zona de residencia del paciente durante el estudio
DPTO_COD RESIDENCIA	Numérico	Código identificativo del departamento de residencia del paciente durante el estudio

Tabla 1. Definición de cada uno de los parámetros representados en la figura 3.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla “prestaciones”:

- fecha de extracción: día exacto en el que se realizó la extracción para el análisis correspondiente
- virus: positivo o negativo. Análisis para la detección de los virus de la hepatitis A, B o C, Epstein-Barr o citomegalovirus.
- análisis: denominación de la prueba analítica realizada
- unidades: medida en la que se expresaron los resultados analíticos
- mínimo: resultado menor considerado normal para un determinado análisis; límite inferior del rango de normalidad estimado para una prueba analítica
- máximo: resultado mayor considerado normal para un determinado análisis; límite mayor del rango de normalidad estimado para una prueba analítica
- resultado numérico: valor obtenido de la prueba analítica correspondiente
- normalidad: “S” o “N”. Indicador de que el resultado analítico está dentro del rango de normalidad estipulado por el laboratorio que realizó la prueba.

Tabla “tratamientos farmacológicos”:

- tipo de prescripción: manual o electrónica
- fecha de prescripción: día exacto en el que se realizó la prescripción

- duración del envase: estima la duración de cada envase de medicamento prescrito según la posología
- fecha de facturación: día exacto en el que se registró la recogida del medicamento en la farmacia
- código de la receta
- código ATC: clasificación del grupo farmacológico por la ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)
- código del principio activo: clasificación del principio activo mediante caracteres
- descripción según la ATC
- descripción del principio activo: nombre
- descripción del producto farmacéutico: marca o nombre comercial correspondiente al principio activo prescrito

De esta tabla se utilizó, cuando fue posible, la información sobre prescripciones realizadas por el médico, para evitar los descuadros temporales que puede suponer el dato de prescripciones facturadas por las oficinas de farmacia (se utilizó este dato cuando no se registró electrónicamente la prescripción).

Tabla “diagnósticos activos”:

Se registró como “diagnóstico activo” aquel diagnóstico del paciente activado por su médico y que no ha sido eliminado ni dado de baja o desactivado en el momento de la alteración analítica hepática.

- número identificativo
- fecha de activación: fecha en la que el médico consideró iniciada la patología
- fecha de inactivación: día exacto en el que el médico consideró resuelta la patología
- código del diagnóstico: clasificación del diagnóstico mediante caracteres
- descripción del diagnóstico

Tabla “diagnósticos por contacto”

Para los “diagnósticos por contacto” se incluyeron los registros que se activaron en cada visita, incluyendo diagnósticos médicos, procedimientos médicos y diagnósticos de enfermería.

- número identificativo
- fecha de contacto: fecha en la que el paciente acude al centro de atención primaria y se realiza el diagnóstico
- descripción del diagnóstico

Para este análisis se tuvo en cuenta la información referente a los diagnósticos por contacto como se explica en la sección de materiales y métodos (ver página 41).

Tablas “alergias medicamentosas” y “alergias no medicamentosas”:

Como “alergias medicamentosas” se tomaron las referentes a cualquier principio activo o medicamento y, como “alergias no medicamentosas” se tomaron las reacciones de carácter alérgico provocadas por cualquier otro agente diferente a los farmacológicos.

- fecha de creación: fecha exacta en la que el médico consideró la alergia como relevante
- fecha de actualización: fecha exacta en la que el médico revisa la alergia
- clase de alergia: denominación o tipo de alergia

Tabla “tabaco”:

- fecha de creación: día exacto en el que el médico consideró relevante el consumo de tabaco.

Tabla “alcohol”:

- fecha de creación: fecha exacta en la que el médico consideró relevante el consumo de alcohol.

Los datos iniciales en formato texto se incorporaron a tablas de Microsoft Access® (*Microsoft Office 2000*), y se vincularon entre ellas mediante el campo numérico del paciente.

3.2.- Grupo de estudio

3.2.1.- Selección del grupo de estudio

El grupo de estudio se seleccionó a partir de las cifras analíticas de la enzima alanino amino transferasa (ALT). Los criterios de selección fueron:

- 1.- Pacientes con valores de ALT mayores al límite superior de normalidad (LSN). Este límite de normalidad se estableció en 35 UI/l (113) (114).
- 2.- Pacientes que hubieran recibido algún tipo de tratamiento farmacológico en los 90 días previos a la fecha de la primera analítica alterada (tiempo definido como período de latencia máximo para poder establecer una relación causal entre fármaco y alteración).

Siguiendo estos criterios se realizó una consulta (*consulta 1*) en Microsoft Access® (*Microsoft Office 2000*) sobre la tabla de datos analíticos, estableciéndose como filtro de selección un valor mayor de 35 UI/l de ALT. Los registros obtenidos con esta primera consulta estaban compuestos de los siguientes campos: número identificativo de paciente, valor analítico para ALT y fecha de extracción de la analítica.

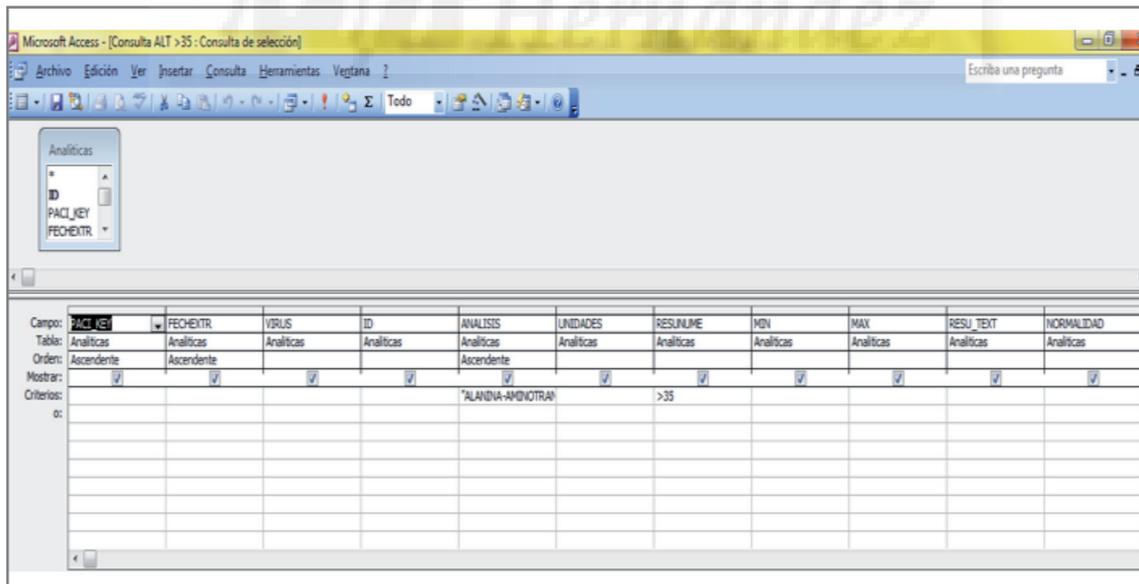


Figura 3. Representación de la consulta 1 obtenida mediante Microsoft Access.
Fuente: Elaboración propia.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

En una segunda consulta (*consulta 2*), se cruzaron los resultados de la *consulta 1* con los datos de la tabla de tratamientos farmacológicos registrados en ABUCASIS II. Un primer filtro de selección estableció que el código identificativo de cada paciente fuera el mismo en la tabla de tratamientos que en la consulta. Un segundo filtro de selección estableció que la diferencia entre la fecha de la analítica alterada (*consulta 1*) y la fecha de la prescripción (tabla de *tratamientos*) fuera superior a 0 y menor a 91 días. Es decir, que el período de latencia, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (o fecha de la primera prescripción registrada del principio activo al paciente) hasta la aparición de la primera alteración de ALT fuera menor o igual a 90 días (categoría de lesión sugestiva de acuerdo al algoritmo de la RUCAM) (106) (81).

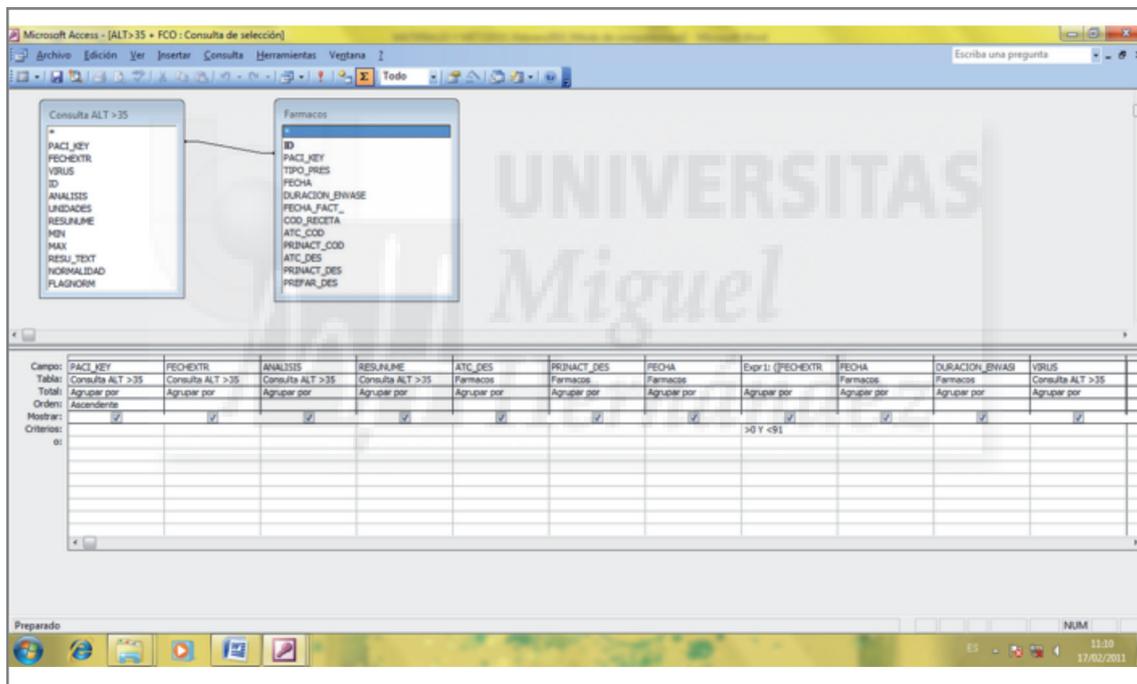


Figura 4.- Representación del desarrollo de la consulta 2 en Microsoft Access.
Fuente: Elaboración propia.

Los registros resultantes de esta consulta incluyeron los siguientes campos:

- código identificativo del paciente
- resultados analíticos: fecha, prueba, valor, virus
- tratamientos farmacológicos: principio activo, fecha de inicio y fin de tratamiento y duración del envase

3.2.2.- Individualización de los datos

Se creó una ficha individualizada para cada uno de los pacientes que forman la población de estudio con la información que a continuación se detalla.

a.- Género y edad

Para cada paciente recogido en la *consulta 2*, se seleccionó la información referente a género y edad de la tabla de Pacientes mediante una consulta utilizando Microsoft Access® y estableciendo como condición de selección que el código identificativo de los pacientes coincidiera en la consulta 2 y en la tabla de Pacientes.

b.- Resultados analíticos

Para seleccionar los resultados analíticos registrados para cada uno de los pacientes seleccionados, se realizó una consulta en Microsoft Access® utilizando la información de la *consulta 2* y la tabla de analíticas inicial, estableciendo como condición de selección que los códigos identificativos de cada paciente coincidieran en tabla y consulta.

c.- Diagnósticos

Seguidamente, se obtuvo la información referente a diagnósticos mediante un procedimiento similar. En una nueva consulta en Microsoft Access®, combinando la información registrada en la consulta 2 y la proporcionada en la tabla de diagnósticos, con la condición de selección de igualdad del códigos de paciente en consulta y tabla, se calculó la diferencia entre la fecha de activación del diagnóstico por parte del médico y la fecha de la primera analítica alterada para ALT. De acuerdo a este valor, se filtraron aquellos pacientes para los que se registró algún diagnóstico en los 120 días previos o posteriores a la aparición de la alteración analítica, tiempo considerado como factible para establecer algún tipo de relación entre el diagnóstico y la aparición de la alteración en la función normal del hígado. Se seleccionaron los diagnósticos por contacto del sistema informático Abucasis II, que son los diagnósticos que registra el médico en cada visita del paciente durante el período de tiempo establecido; los diagnósticos activos permanecen en el sistema un tiempo y se activan y desactivan según criterio médico.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

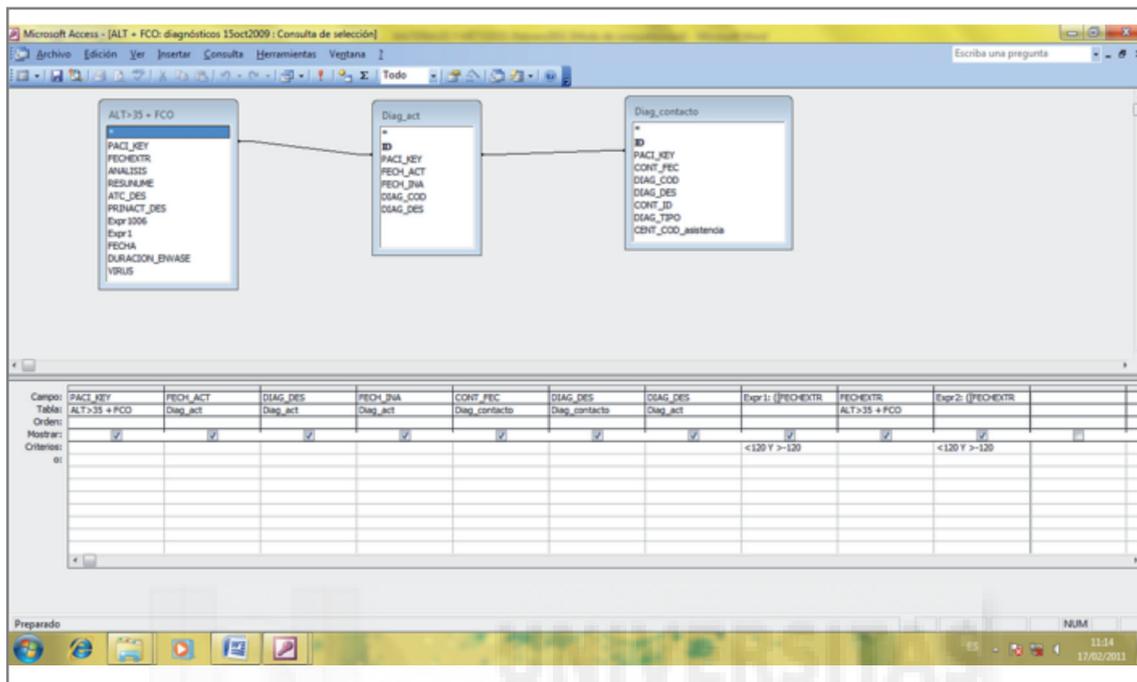


Figura 5. Representación de la obtención de la información de diagnósticos para la población de estudio mediante Microsoft Access. Fuente: Elaboración propia.

d.- Alergias

Continuando con el mismo procedimiento se seleccionó la información referente a alergias. En una nueva consulta se estableció igualdad de códigos identificativos de cada paciente en la consulta 2 y la tabla de alergias. Para cada paciente a estudiar se registró el tipo de alergia y la fecha de activación o inicio. Se procedió de forma idéntica para las alergias medicamentosas, inicialmente recogidas en una tabla diferente.

e.- Tabaco y alcohol

En último lugar, se cruzó las tablas "alcohol" y "tabaco" con la consulta 2, recogiendo el consumo de alcohol o tabaco. En ambos casos la información se completó con los pacientes para los que el médico activó un diagnóstico a este respecto sin activar el apartado específico de consumo de alcohol o tabaco respectivamente.

Toda la información se recogió en fichas individualizadas para cada paciente, que se completaron con la siguiente información:

- Conocimiento previo del riesgo hepatotóxico de cada fármaco tomado por el paciente en los 90 días previos a la aparición de la alteración de las cifras de ALT: información de hepatotoxicidad en relación al principio activo evaluado disponible en la literatura de referencia (115) (116) (117) (118) o publicada en pubmed utilizando el nombre del principio activo, “dili”, “hepatotoxicity” y “liver” como criterios de búsqueda. De acuerdo a Willy M. y Li Z., se clasificó a un fármaco como de riesgo “bajo” cuando la relación apareció indicada en el apartado de “reacciones adversas” de la ficha técnica o bien se hubieran publicado casos de hepatotoxicidad atribuidos al fármaco aunque no estuviera especificada dicha reacción en la ficha técnica; cuando la alteración en la función hepática se reflejó en el apartado de “precauciones” o existía un “warning” en la ficha técnica, el riesgo fue clasificado como alto-medio (119).
- Magnitud de la alteración: cociente entre el valor de la analítica diagnóstica (primer valor analítico alterado durante el período de estudio) y el valor normal establecido o límite superior de normalidad (LSN) para ALT (35UI/l).
- Fecha de fin del tratamiento: se calculó sumando a la última fecha de prescripción la duración del último envase prescrito para cada principio activo.

Finalmente la ficha resultante para cada paciente contenía la siguiente información:

- Código identificativo
- Sexo
- Edad
- Tipo de análisis
- Fecha(s) de extracción
- Resultado(s) numérico(s)
- Principio(s) activo(s)
- Conocimiento(s) previo(s)
- Fecha(s) de inicio de tratamiento(s)
- Fecha(s) de fin de tratamiento(s)
- Período(s) de latencia

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

- Diagnóstico(s)
- Fecha(s) de activación del diagnóstico
- Fecha(s) de inactivación del diagnóstico
- Tipo(s) de alergias
- Fecha(s) de activación de alergias
- Fecha de activación del consumo de alcohol
- Fecha de activación del consumo de tabaco

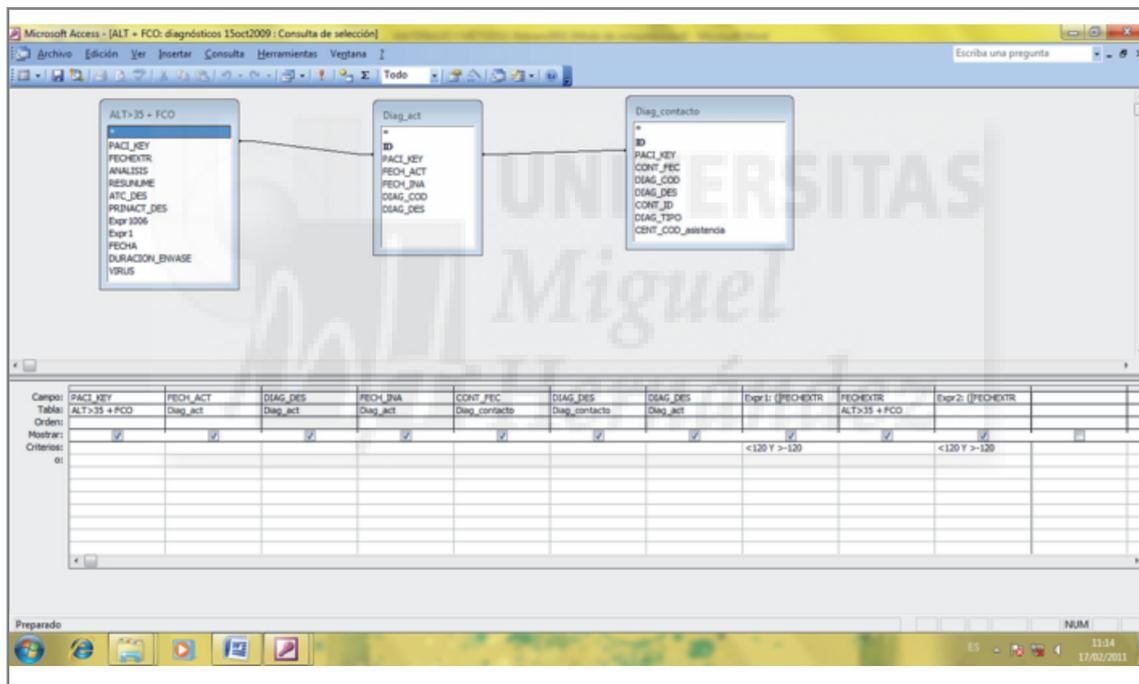


Figura 6 a, b y c. Representación de la estructura final de las fichas con la información individualizada para cada paciente de estudio. Fuente: Elaboración propia.

3.2.3. Aplicación de algoritmos de causalidad

Para evaluar la relación causal fármaco-alteración hepática se aplicaron tres algoritmos diagnósticos: el algoritmo de Karsch y Lasagna modificado, que es el método usado por el Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV) en nuestro país y que se aplica a cualquier tipo de

reacción adversa, el algoritmo de Naranjo y colaboradores y la regla de la RUCAM (Roussel-Uclaff Causality Assessment Method), diseñado por un grupo de expertos específicamente para su aplicación en lesiones hepáticas (106).

3.2.3.1. Algoritmo del SEFV

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) utiliza un algoritmo diagnóstico para evaluar la relación causal entre la toma de un fármaco o principio activo y la aparición de cualquier tipo de reacción adversa (Diciembre de 1994, versión 3). De acuerdo a este procedimiento, se evaluaron 5 factores según se describe literalmente en el Manual de Codificación del SEFV en su versión 3 (Diciembre, 1994):

A.- Secuencia temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

- 1.- Ingesta del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
- 2.- Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.
3. -No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.
- 4.- Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.
- 5.- La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos los ítems del algoritmo de causalidad “retirada” y “reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de la frase: la retirada se entenderá como reexposición del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración.

B.- Conocimiento previo

Son valores codificables:

- 1.- Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco.

A título orientativo, se considera conocida una reacción que fuese reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: ficha técnica española, Martindale, Mayler's, PDR y pubmed, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.

- 2.- Relación causal conocida a partir de las observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco.
- 3.- Relación fármaco-reacción no conocida.
- 4.- Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco-reacción.

C.- Efecto de la retirada del fármaco sospechoso

Son valores codificables:

- 1.- El acontecimiento mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento independientemente del tratamiento recibido y/o ha habido una administración única.
- 2.- La reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas o irreversibles.
- 3.- El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.
- 4.- No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Sí se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia.
- 5.- En la tarjeta amarilla no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada.
- 6.- El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los fármacos durante la gestación.
- 7.- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.

- 8.- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

D.- Efecto de la re-exposición al fármaco sospechoso

Son valores codificables:

- 1.- Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.
- 2.- Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.
- 3.- No ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto.
- 4.- El efecto indeseable presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluirían los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.
- 5.- Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el fármaco considerado.
- 6.- Existió una reacción previa similar con otro fármaco que tenga el mismo mecanismo de acción en la RA supuestamente ligada al mismo, o bien sea razonable una reactividad cruzada.

E.- Existencia de causas alternativas

Son valores codificables:

- 1.- La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
- 2.- La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco.
- 3.- No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se puede sospechar.
- 4.- Con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa”.

Para cada uno de los fármacos analizados se estableció su probabilidad de ser causa de la alteración hepática mediante la asignación de una puntuación predefinida a cada categoría.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

SEFV	Puntuación
A.- SECUENCIA TEMPORAL	
Compatible	2
Compatible pero no coherente	1
No hay información	0
Incompatible	-1
RAM aparecida por retirada del fármaco	-2
B.- CONOCIMIENTO PREVIO	
RAM bien conocida	2
RAM conocida en referencias ocasionales	1
RAM desconocida	0
Existió información en contra de la relación	-1
C.- EFECTO DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO	
RAM mejora	2
RAM no mejora	-2
No se retira el fármaco y la RAM no mejora	1
No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
No hay información	0
RAM mortal o irreversible	0
No se retira el fármaco, RAM mejora por tolerancia	1
No se retira el fármaco, RAM mejora por tratamiento	1
D.- REAPARICIÓN DE LA RAM TRAS LA REEXPOSICIÓN AL FÁRMACO	
Positiva: aparece la RAM	3
Negativa: no aparece la RAM	-1
No hay reexposición o información suficiente	0
RAM mortal o irreversible	0
Reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica con igual principio activo	1
Reacción previa similar con otro fármaco con igual mecanismo de acción o reactividad cruzada	1
E.- EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS	
Explicación alternativa más verosímil	-3
Explicación alternativa \leq verosímil	-1
No hay información para establecerla	0
Hay información suficiente para descartarla	1

Tabla 2. Puntuación SEFV para cada uno de los factores causales analizados.
Fuente: Manual de Codificación del SEFV (versión 3, Diciembre, 1994).

El total de las puntuaciones obtenidas para cada factor clasificó la relación causal en 5 categorías:

SEFV	
CATEGORÍA	PUNTUACIÓN
Improbable	= 0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥ 8

Tabla 3.- Clasificación final de la probabilidad obtenida de la suma de la puntuación asignada a los factores causales especificados en el algoritmo del SEFV.
Fuente: Manual de codificación del SEFV, versión 3 (Diciembre, 1994)

3.2.3.2.- Algoritmo de Naranjo y colaboradores

Según el algoritmo planteado por Naranjo y colaboradores la probabilidad de que el tratamiento farmacológico fuera la causa de la aparición de la reacción adversa se clasificó como:

- “Definida”: cuando tras el consumo de un fármaco se desarrolla una reacción conocida a ese fármaco y, que se confirma con la mejoría cuando éste se retira o, empeoramiento con la reexposición.
- “Probable”: cuando tras el consumo de un fármaco se desarrolla una reacción conocida que se confirma con la mejoría tras la retirada de éste pero no con la reexposición, y para la que no existe explicación clínica razonable.
- “Posible”: cuando tras el consumo el fármaco se desarrolla una reacción conocida y que puede explicarse por las características clínicas del paciente.
- “Dudosa”: cuando otros factores tienen más relación con la aparición de la reacción adversa.

Para establecer dicha relación se valoraron diferentes factores con preguntas para las que la respuesta sólo puede ser afirmativa, negativa o desconocida.

1.- Información previa

Se valoró la existencia de información previa concluyente respecto a la reacción adversa evaluada. Las puntuaciones correspondientes se indican en la tabla 4.

2.- Secuencia temporal

La existencia de una secuencia temporal lógica entre la toma del fármaco y la aparición de la

reacción, se valora según se indica en la tabla 4.

3.- Interrupción del tratamiento

En caso de que la reacción adversa mejore tras la retirada del tratamiento farmacológico o tras la administración de un antagonista del fármaco, la puntuación asignada se muestra en la tabla 4.

4.- Reexposición

La tabla 4 indica la puntuación asignada a los casos en los que la reexposición al fármaco provocó la reaparición de la reacción o no.

5.- Causas alternativas

En el caso de que existiera una explicación alternativa a la aparición de la reacción adversa, la puntuación asignada se indica en la tabla 4.

6.- Reparición con placebo

La reaparición de la reacción adversa tras la administración de un placebo se valoró como indica la tabla 4.

7.- Concentración tóxica

Los niveles de fármaco en sangre se valoraron como se indica en la tabla 4.

8.- Relación dosis-evolución

La mejora de la reacción adversa mediante la reducción de la dosis o el empeoramiento de la reacción con el aumento de dosis se valoraron como indica la tabla 4.

9.- Historia clínica

En caso de que el paciente hubiera experimentado una reacción parecida al exponerse al fármaco o a alguno parecido con anterioridad se valoró como la tabla 4 indica.

10.- Evidencia objetiva

La existencia de pruebas objetivas que relacionen el fármaco con la aparición de la reacción o no se valoró como indica la tabla 4.

La clasificación de la probabilidad de que la reacción adversa estuviera causada por el tratamiento farmacológico es directamente proporcional a la suma de las puntuaciones anteriores:

- “Definida”: ≥ 9
- “Probable”: 5-8
- “Posible”: 1-4
- “Dudosa”: ≤ 0

Pregunta	Sí	No	No sé
1.- ¿Hay información previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0
2.- ¿Apareció la reacción adversa tras la administración del fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3.- ¿Mejóro la reacción adversa cuando se interrumpió el tratamiento o cuando se administró un antagonista?	+1	0	0
4.- ¿Volvió a aparecer la reacción cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0
5.- ¿Existieron causas alternativas, diferentes al fármaco, que pudieron por sí mismas causar la reacción adversa?	-1	+2	0
6.- ¿Reapareció la reacción al administrar el placebo?	-1	+1	0
7.- ¿Se detectaron concentraciones tóxicas del fármaco en sangre o en otros fluidos?	+1	0	0
8.- Empeoró la reacción adversa al aumentar la dosis o mejoró al reducirla?	+1	0	0
9.- ¿Sufrió el paciente algún episodio similar en alguna exposición previa a éste u otros fármacos?	+1	0	0
10.- ¿Se confirmó la reacción adversa por evidencia objetiva?	+1	0	0

Tabla 4.- La tabla muestra los factores evaluados y puntuaciones asignadas por el algoritmo de Naranjo para la evaluación de reacciones adversas por fármacos.
Fuente: Naranjo y colaboradores, 1981 (101)

3.2.3.3.- Algoritmo CIOMS o regla de la RUCAM

La regla de la RUCAM (Roussel-Uclaff Causality Assessment Method) se diseñó en una reunión internacional de expertos en el seno de la CIOMS (Council for International Organisation of Medical Sciences) en 1993 (106) (81) (44).

En primer lugar este algoritmo clasifica el tipo de lesión hepática:

- a.- Hepatocelular: $ALT > 2 \times LSN$ o $ALT/fosfatasa\ alcalina\ (FA) \geq 5$
- b.- Colestásica: $FA > 2 \times LSN$ y $ALT/FA \leq 2$
- c.- Mixta: $ALT/FA 2-5$ y $ALT > 2 \times LSN$ y $FA > 2 \times LSN$

En segundo lugar la aplicación del algoritmo exige valorar 7 características o factores de la historia clínica, evaluando por separado las reacciones hepatocelulares frente a colestásicas/mixtas:

A.- Tiempo hasta la aparición de la alteración o período de latencia

Se evaluó el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción de hepatotoxicidad según el tipo de lesión hepática experimentada por el paciente. En función de éste se asignó la puntuación correspondiente a “sugestivo” o “compatible”, como se indica en la tabla 5.

B.- Curso de la reacción tras la interrupción del tratamiento.

En caso de haberse registrado una interrupción del tratamiento, se evaluó la evolución de los indicadores de función hepática según la tabla 5.

C.- Factores de riesgo.

Una edad avanzada o la ingesta de alcohol favorecen la relación fármaco-alteración. Esto se puntuó siguiendo los criterios indicados en la tabla 5.

D.- Tratamientos concomitantes.

La ingesta de varios fármacos durante el período de estudio se evaluó como muestra la tabla 5.

E.- Otras causas no farmacológicas.

La existencia de otras causas que pudieran causar la alteración constituiría un factor en contra de la relación causal fármaco-alteración.

En un primer grupo se consideran las causas no farmacológicas que debe excluir el médico: infección vírica reciente, alcoholismo, obstrucción biliar o episodios recientes de hipotensión aguda. Se descartaron en caso de que no existiera un diagnóstico registrado durante el período de estudio o, en caso de infección viral, cuando el análisis para virus fue negativo. El alcohol se consideró causa no farmacológica en caso de estar activado su consumo durante el período de estudio o cuando el cociente AST/ALT fue mayor o igual a dos.

Un segundo grupo de causas consideró complicaciones de enfermedades de base o citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) o herpes virus si el contexto clínico lo sugirió. Para su consideración debió existir un diagnóstico registrado durante el período de estudio.

La puntuación asignada se refleja en la tabla 5.

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTASICO O MIXTO		EVALUACION
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 15 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente Documentado
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	PUNTUACION
-Con inicio del tratamiento Sugerido	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	-2
Compatible	<5 o >90 días	>15 días	<5 o >90 días	>90 días	+1
-Con final del tratamiento Compatible	<= 15 días	<= 15 días	<= 30 días	<= 30 días	-1
EVOLUCION	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y al límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
Después de cesar la ingesta	Disminución >= 50% en 5 días		No aplicable		+3
Sugerido	Disminución >= 50% en 30 días		Disminución >= 50% en 130 días		+2
Compatible	No aplicable		Disminución < 50% en 150 días		+1
Inconclusivo	No información o disminución >= 50% después del día 30		Peristencia o aumento o no información		0
En contra tipología del fármaco	Disminución <= 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable		-1
Si continua tomando el fármaco Inconclusivo	En todas las situaciones		En todas las situaciones		0
FACTORES DE RIESGO	Etanol		Etanol o embarazo		
Presencia					+1
Ausencia					0
Edad >= 50 años					+1
Edad < 50 años					0
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde inicio del tratamiento					0
Tratamiento concomitante compatible o sugerido con el inicio de tratamiento					-1
Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugerido con el inicio del tratamiento					-2
Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o sea validado)					-3
BUSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FARMACOS					
Grupo I (6 causas)			Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas		+2
Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM anti VHB) o VHC (antiVHC y test no A noB); Obstrucción biliar (ecografía); Alcololismo (AST/ALT >= 2); Historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)			Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas		+1
Grupo II			4 ó 5 causas del grupo I razonablemente descartadas		0
Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus			Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas		-1
			Causas no farmacológicas altamente probable		-3
INFORMACION PREVIA DE HEPATOTONICIDAD DEL FARMACO					
Reacción identificada en la ficha técnica del producto					+2
Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica					+1
Reacción desconocida					0
RESPUESTA A LA READMINISTRACION					
Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas		Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas		+3
Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos		Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos		+1
Negativa	Dados al mismo tiempo en la primera introducción		Dados al mismo tiempo en la primera introducción		-2
No dada o no interpretable	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		0
	Otras situaciones		Otras situaciones		0
	Total (Suma de las puntuaciones marcadas)				

Tabla 5- Relación de factores evaluados por la regla de la RUCAM indicando la puntuación final asignada a cada uno de ellos.
Fuente: Danan, G. y Benichou, C. 1993 (106)

F.- Información previa publicada sobre hepatotoxicidad del principio activo

La puntuación asignada se asignó según se muestra en la tabla 5 con la información recogida en el ítem “conocimiento previo” para cada principio activo en las fichas individualizadas por paciente (*ver apartado 3.2.2.- Población de estudio. Individualización de los datos*).

G.- Experiencia de reexposición

En caso de readministrar el fármaco evaluado tras la interrupción del tratamiento se valora la evolución de los indicadores de función hepática en cada tipo de lesión como se indica en la tabla 5.

La puntuación total obtenida de la suma de las asignadas a los factores anteriores clasificó la relación causal en:

Categoría	Puntuación
Excluida	≤ 0
Improbable	1-2
Posible	3-5
Probable	6-8
Muy probable	> 8

Tabla 6.- Clasificación RUCAM de la puntuación obtenida de la suma de la calificación asignada por el algoritmo a cada uno de los factores evaluados.
Fuente: Referencia 106.

3.3. Grupos control

Se seleccionaron dos grupos control.

3.3.1.- Selección de los grupos control

3.3.1.a.- Grupo control 1

Partiendo de las tablas iniciales, el grupo control 1 se seleccionó entre los pacientes que cumplieron los siguientes dos criterios:

- 1.- Pacientes que no mostraron valores de ALT superiores al LSN durante el período de estudio
- 2.- Pacientes que sin haber mostrado valores superiores al LSN durante el período de estudio tomaron algún tipo de tratamiento farmacológico en los 90 días previos a la primera analítica registrada

3.3.1.b.- Grupo control 2

Los pacientes del segundo grupo control, o grupo control 2, cumplieron los dos criterios de selección siguientes:

- 1.- Pacientes que mostraron valores de ALT superiores al LSN durante el período de estudio
- 2.- Pacientes que mostrando valores de ALT superiores al LSN durante el período de estudio no tomaron ningún tipo de tratamiento farmacológico en los 90 días previos a la primera analítica alterada

3.3.2.- Registro de la información

Para cada uno de los pacientes seleccionados como control (grupos control 1 y 2) se registró:

- Edad y sexo
- Tratamientos farmacológicos: fechas de prescripción, principios activos y duración de envase (si aplicable). La fecha de fin del tratamiento se calculó de la suma de la última fecha de prescripción y la duración del último envase prescrito para cada principio activo respectivamente.
- Diagnósticos: fecha de activación en el sistema, tipo y fecha de desactivación (si aplicable).
- Alcohol, tabaco y alergias: fecha de activación en el sistema, tipo y fecha de desactivación (si aplicable).

3.4.- Análisis de la población de estudio y controles

El análisis de datos consideró los grupos de estudio y grupos control. Además el grupo de estudio se diferenció en dos grupos según la magnitud de la alteración de ALT experimentada por los pacientes:

- alteraciones leves: valores de ALT entre 1-3 veces el LSN
- alteraciones moderadas-severas: valores de ALT > 3 veces el LSN

Las variables con potencial influencia en la aparición de la alteración en la función hepática se analizaron según las siguientes categorías:

a.- Sexo

- hombre
- mujer

b.- Edad

La edad se categorizó en 4 grupos de acuerdo las previamente establecidas por Duh y colaboradores (33).

- 0 - 24 años
- 25 - 44 años
- 45 - 64 años
- \geq 65 años

c.- Factores no farmacológicos

c.1- Alcohol

- sí
- no

c.2.- Sustancias de abuso (tabaco, cocaína u otras)

- sí
- no

c.3.- Infección viral (hepatitis A, B o C, herpes virus, virus de Epstein-Bar o citomegalovirus)

- sí
- no

c.4.- Hepatopatía no viral distinta de lesión por fármacos (cirrosis, enfermedad hepática crónica u otras alteraciones hepáticas)

- sí
- no

Por otra parte, y con el fin de evaluar el origen de la alteración en los niveles de ALT, se analizó el tipo de lesión experimentado por los pacientes y su evolución.

De acuerdo a los criterios establecidos (81), una lesión hepática puede ser:

- Hepatocelular: $ALT > 2 \times LSN$ y $ALT/\text{fosfatasa alcalina (FA)} \geq 5$
- Colestásica: $FA > 2 \times LSN$ y $ALT/FA \leq 2$
- Mixta: $ALT/FA 2-5$ y $ALT > 2 \times LSN$ y $FA > 2 \times LSN$

Para cada uno de los pacientes de la población de estudio se extrajo la información disponible para cada uno de los marcadores analíticos desde las fichas individualizadas con los datos totales en cada caso.

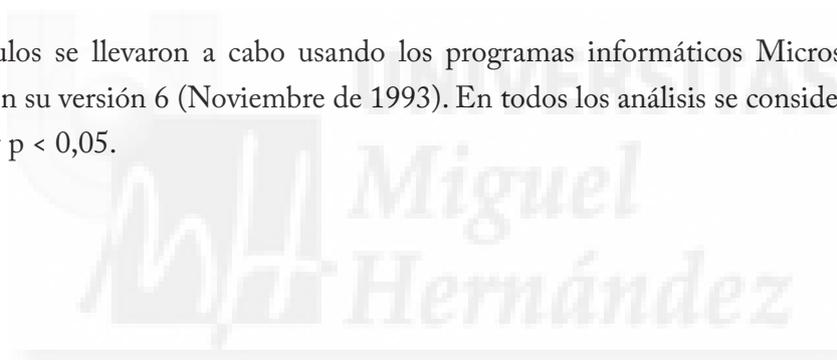
Además se recogieron todas las analíticas realizadas a cada paciente con posterioridad a la primera analítica alterada de ALT, para evaluar la evolución de la lesión. Las distintas situaciones encontradas se expresaron en función del número de pacientes y del total de la población de estudio.

Para aquellos pacientes que evolucionaron de una lesión leve a una alteración en los niveles de ALT superior a 3 veces el LSN, se analizaron los factores de riesgo asociados: sexo, edad, diagnósticos y consumo de sustancias de abuso u otras.

3.4.1.- Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se evaluaron las diversas variables demográficas en las poblaciones seleccionadas. Los resultados cualitativos se expresaron como frecuencias y porcentajes y los cuantitativos como media \pm desviación estándar (DS). Las diferencias entre variables cualitativas se analizaron mediante el test de la Chi cuadrado (χ^2). Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante el test de la t de Student. El estudio de la posibilidad de que la exposición a un determinado fármaco o característica del paciente se presentara en la población estudiada frente al riesgo de que ocurra en las poblaciones control o de comparación se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y de la razón de oportunidades u odds ratio (OR). Igualmente se calculó el intervalo de confianza del 95% para el RR y la OR (IC 95%). Se consideró un RR y una OR significativa cuando el IC 95% calculado no incluyó el valor 1.

Estos cálculos se llevaron a cabo usando los programas informáticos Microsoft Excel® y EpiInfo® en su versión 6 (Noviembre de 1993). En todos los análisis se consideró significativo un valor $p < 0,05$.









4.- RESULTADOS



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

4.- Resultados

Este estudio se realizó en la Comunidad Valenciana utilizando datos recogidos durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 2008 y el 30 de Junio de 2009. Al inicio del período la población total de esta comunidad, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), era de 5.029.601 individuos (120).

De acuerdo a los datos facilitados por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, la cobertura por analíticas digitalizadas en los servicios de Atención Primaria con fecha de Julio de 2009 fue de 2.075.172 pacientes. Sobre este 41,26% de la población total de la Comunidad Valenciana, cubierta por analíticas digitalizadas, se realizó el estudio.

4.1.- Selección de la población

4.1.1.- Grupo de estudio

Del total de los 2.075.172 pacientes con datos digitalizados en el sistema informático Abucasis II, 5.286 pacientes (25,5 por 10.000) mostraron algún problema de salud que indujo a la petición de un perfil hepático por parte de su médico de cabecera. De estos, 2990 pacientes (56,60%) mostraron valores por encima de los establecidos como normales para ALT (35 UI/L), mientras que los 2296 individuos restantes no mostraron valores anormales para este marcador.

De los 2990 pacientes con valores de ALT elevados (14,41/10.000 de los pacientes con datos digitalizados), un total de 447 (15%) habían tomado uno o más fármacos en los 3 meses previos. Estos 447 pacientes constituyen el grupo de estudio.

De estos 447 pacientes, 412 individuos (92,17%) mostraron alteraciones comprendidas entre una y dos veces los valores normales para ALT (35 UI/l), es decir, alteraciones leves (subgrupo 1). En los 35 pacientes restantes (7,83%) se registraron alteraciones de mayor gravedad, que superaron valores tres veces por encima de la normalidad o alteraciones moderadas-severas (subgrupo 2).

4.1.2.- Grupos control

Se seleccionaron dos grupos control.

El primero de ellos (grupo de control 1) incluyó a los 373 pacientes que, además de no haber registrado alteraciones en los niveles normales de ALT (2296 pacientes en total cumplieron el criterio 1 de selección), tomaron algún tipo de tratamiento farmacológico en los 90 días previos a la aparición de la primera analítica alterada (criterio 2 de selección).

El segundo grupo control (grupo de control 2) incluyó a los 2543 pacientes para los que se registró algún valor alterado de ALT en el período de estudio (criterio 1 de selección), sin tomar ningún tipo de tratamiento farmacológico (criterio 2 de selección).

4.2.- Características de los grupos de estudio

Las características de la población de estudio se resumen en la tabla 7.

Características del grupo de estudio		>LSN	1-3xLSN	>3xLSN
		N (%)	N (%)	N (%)
SEXO	HOMBRE	232 (51,9)	214 (51,94)	18 (54,55)
	MUJER	215 (48,1)	198 (48,06)	17 (45,45)
EDAD	<25	8 (2,01)	7 (1,70)	1 (2,86)
	25-44	83 (18,02)	74 (17,98)	9 (25,71)
	45-64	221 (50,11)	207 (50,24)	14 (40,00)
	>65	135 (29,75)	124 (30,10)	11 (31,43)
ALCOHOL	SÍ	35 (7,83)	32 (7,77)	3 (8,57)
SUSTANCIAS ABUSO	SÍ	22 (4,92)	21 (5,10)	1 (2,86)
INFECCIÓN VIRAL	SÍ	41 (9,17)	36 (8,74)	5 (14,29)
HEPATOPATÍA VIRAL	SÍ	29 (6,49)	26 (6,31)	3 (8,57)

Tabla 7.- La tabla muestra el resumen de las características evaluadas en el grupo de estudio en función del grado de alteración en los niveles de ALT expresado como número de veces que se superó el límite superior de normalidad para esa enzima.
Fuente: Elaboración propia.

A continuación se comparan estas características del grupo de estudio con las de los grupos control.

4.2.1.- Sexo

La tabla 8 indica la distribución de sexos entre los pacientes del grupo de estudio clasificados según presenten alteraciones analíticas hepáticas leves o moderadas-severas, y se compara con la distribución en los grupos control.

	Población control 1			Población de estudio	
	N hombre (%)	N mujer (%)		N hombre (%)	N mujer (%)
<LSN	222 (59,52)	151 (40,48)	>LSN	232 (51,9)*#	215 (48,1)*#
	Población control 2		1-3 x LSN	214 (51,94)*#	198 (48,06)*#
	N hombre (%)	N mujer (%)	>3 x LSN	18 (54,55)#	17 (45,45)#
>LSN	1489 (58,55)	1054 (41,45)			
1-3 x LSN	1445 (58)	1046 (42)			
>3 x LSN	44 (84,62)	8 (15,38)			

Tabla 8.- Número de mujeres y hombres en función del grado de alteración analítica hepática. Los resultados se muestran como el número de pacientes por género (N) y el porcentaje respecto al total del correspondiente subgrupo (%). Valor p (p) estimado usando el test χ^2 para comparar la distribución de sexos de cada una de las poblaciones control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con * para la población control 1 y con # para la población control 2.
Fuente. Elaboración propia.

En la población estudiada el 58% de los casos de lesiones hepáticas no relacionadas con fármacos (población control 2) son hombres mientras que en la población con lesiones que toma fármacos (población estudio) este porcentaje se reduce al 52% aumentando el porcentaje de mujeres afectadas desde el 41 al 48%. Esta diferencia fue especialmente marcada en el caso de las alteraciones graves donde el porcentaje de mujeres pasó del 15% cuando las lesiones no se relacionaban con fármacos al 45% en la población de estudio.

4.2.2.- Edad

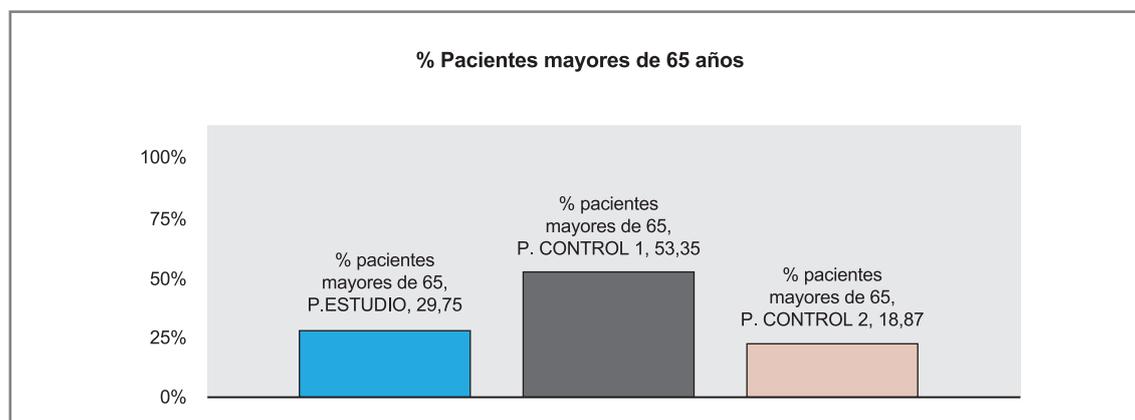
La tabla 9 indica la distribución en 4 categorías de edad de los pacientes en el grupo de estudio, en pacientes con alteraciones leves y moderadas-severas, y en los grupos control.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

EDAD					
POBLACIÓN CONTROL 1 (N=373)					
	N<25 (%)	N 25-44 (%)	N 45-64 (%)	N >65 (%)	EDAD MEDIA ±DS
>LSN	35 (9,38)	37 (9,38)	102 (27,35)	199 (53,35)	60±21,06
POBLACIÓN CONTROL 2 (N=2543)					
	N<25 (%)	N 25-44 (%)	N 45-64 (%)	N >65 (%)	EDAD MEDIA
>LSN	179 (7,04)	786 (30,91)	1098 (43,18)	480 (18,87)	49,36±16,51
1-3 x LSN	179 (7,19)	742 (29,79)	1090 (43,76)	480 (19,27)	50±16,64
>3 x LSN	0	44 (84,61)	8 (15,39)	0	42±6,51
POBLACIÓN ESTUDIO (N=447)					
	N<25 (%)	N 25-44 (%)	N 45-64 (%)	N >65 (%)	EDAD MEDIA
>LSN	8 (2,01)*#	83 (18,02)*#	221 (50,11)*	135 (29,75)*#	58±14,39
1-3 x LSN	7 (1,70)*#	74 (17,98)*#	207 (50,24)*	124 (30,10)*#	58±14,29
>3 x LSN	1 (2,86)	9 (25,71)#	14 (40,00)	11 (31,43)#	55±15,66

Tabla 9.- La tabla muestra los 4 grupos de edad en los que se clasificaron los pacientes de estudio y controles, donde N indica el número de pacientes clasificados en el grupo. *y # indican $p < 0,05$ comparado las poblaciones control 1 y control 2 respectivamente con la población de estudio (test χ^2).
Fuente: Elaboración propia.

Las alteraciones en los valores de ALT aparecieron con mayor frecuencia en la población con edades comprendidas entre los 45 y los 64 años independientemente de que tomaran o no fármacos. En la población estudiada un 18% de los pacientes con alteraciones de los valores de ALT y sin antecedentes de toma de fármacos eran mayores de 65 años y este porcentaje se incrementó significativamente (a un 30%) con la exposición previa a fármacos. Este grupo de edad (>65 años) fue el que con mayor frecuencia recibió tratamiento farmacológico sin mostrar alteraciones de ALT (gráfica 1).



Gráfica 1.- La tabla muestra el porcentaje de pacientes mayores de 65 años en las distintas poblaciones de estudio y control.
Fuente: Elaboración propia.

Entre los pacientes más jóvenes, de hasta 44 años, las alteraciones hepáticas fueron más frecuentes entre aquellos pacientes que no siguieron ningún tipo de tratamiento farmacológico.

	P. ESTUDIO vs P. CONTROL 1		P. ESTUDIO vs P. CONTROL 2		P. CONTROL 1 vs P. CONTROL 2	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
<25	0,18	0,07-0,4	0,24	0,11-0,51	1,37	0,92-2,03
25-44	2,07	1,34-3,20	0,51	0,39-0,66	0,25	0,17-0,35
45-64	2,6	1,92-3,52	1,29	1,05-1,58	0,5	0,39-0,63
>65	0,38	0,28-0,51	1,86	1,48-2,34	4,92	3,89-6,20

Tabla 10.- La tabla muestra la Odds Ratio de padecer una alteración de ALT tras el consumo de fármacos frente a la población que no mostró alteraciones de ALT habiendo seguido tratamiento farmacológico (p. control 1) y frente a los que mostraron alteraciones de ALT sin haber tomado ningún fármaco (p.control 2), así como la comparación entre las poblaciones control.
Fuente: Elaboración propia.

4.2.3.- Otros factores

4.2.3.1.- Alcohol

En la tabla 11 se resume el número de pacientes para los que su médico activó alguno de los diagnósticos relacionados con un consumo excesivo de alcohol (“hígado adiposo alcohólico”, “abuso de alcohol”, “otras dependencias alcohólicas y dependenc. alcohólicas neom.” o “síndrome de dependencia a alcohol”).

ALCOHOL			
	POBLACIÓN CONTROL 1 (N=373)		POBLACIÓN ESTUDIO (N=447)
	N (%)		
<LSN	30 (8,04)		N (%)
	POBLACIÓN CONTROL 2 (N=2543)	>LSN	35 (7,83)#
	N (%)	1-3 x LSN	32 (7,77)#
>LSN	92 (3,62)	>3 x LSN	3 (8,57)#
1-3 x LSN	75 (2,95)		
>3 x LSN	17 (0,67)		

Tabla 11.- La tabla muestra el número de pacientes (N) para los que su médico había registrado un consumo excesivo de alcohol durante el período de estudio. El porcentaje de pacientes en cada subgrupo se indica entre paréntesis. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor de $p < 0,05$ se indica en la tabla con * para la población control 1 y con # para la población control 2.
Fuente:

El consumo de alcohol entre los pacientes que mostraron alteraciones de ALT y tomaron algún fármaco fue estadísticamente superior que entre aquellos pacientes que sufrieron alteraciones de ALT sin seguir tratamiento farmacológico alguno, independientemente del grado de la alteración hepática.

4.2.3.2.- Otras sustancias de abuso distintas del alcohol (tabaco, cocaína u otras)

Para 22 de los 447 pacientes de estudio, el consumo de sustancias de abuso diferentes al alcohol fue considerado suficientemente significativo por el médico de atención primaria como para registrarlo en su historia clínica electrónica.

CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO			
	POBLACIÓN CONTROL 1 (N=373)		POBLACIÓN ESTUDIO (N=447)
	N (%)		N (%)
<LSN	49 (13,14)		
	POBLACIÓN CONTROL 2 (N=2543)	>LSN	22 (4,92)*
	N (%)		1-3 x LSN
>LSN	128 (5,03)		>3 x LSN
1-3 x LSN	123 (4,84)		1 (2,86)
>3 x LSN	5 (0,20)		

Tabla 12.- La tabla muestra el número de pacientes (N) para los que su médico había registrado un consumo excesivo de sustancias de abuso (diferentes al alcohol) durante el período de estudio. El porcentaje de pacientes en cada subgrupo se indica entre paréntesis. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con * o # para las poblaciones control 1 y 2 respectivamente.

Fuente: Elaboración propia.

El porcentaje de pacientes con un consumo excesivo de sustancias de abuso fue significativamente menor entre los pacientes que presentaron alteraciones hepáticas tomaran o no fármacos que entre aquellos a los que se pidió una analítica hepática y ésta resultó sin alteraciones.

4.2.3.3.- Infección viral (hepatitis A, B o C, virus de herpes, virus de Epstein-Bar o citomegalovirus)

INFECCIÓN VIRAL				
	POBLACIÓN CONTROL 1 (N=373)		POBLACIÓN ESTUDIO (N=447)	
	N (%)		N (%)	
<LSN	37 (9,92)		>LSN	41 (9,17)#
	POBLACIÓN CONTROL 2 (N=2543)		1-3 x LSN	36 (8,74)#
	N (%)		>3 x LSN	5 (14,29)#
>LSN	51 (2,00)			
1-3 x LSN	39 (1,53)			
>3 x LSN	12 (0,47)			

Tabla 13.- La tabla muestra el número de pacientes (N) que sufrieron una infección viral durante los 4 meses previos o posteriores a la primera analítica alterada para ALT. El porcentaje de pacientes en cada subgrupo se indica entre paréntesis. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con * y # para las poblaciones control 1 y 2 respectivamente. Fuente: Elaboración propia.

Las infecciones virales fueron significativamente más frecuentes entre pacientes que mostraron alteraciones de ALT y consumieron algún fármaco, independientemente del grado de alteración.

4.2.3.4.- Hepatopatía no viral distinta de lesión por fármacos (cirrosis, enfermedad hepática crónica u otras alteraciones hepáticas)

HEPATOPATÍA NO VIRAL				
	POBLACIÓN CONTROL 1 (N=373)		POBLACIÓN ESTUDIO (N=447)	
	N (%)		N (%)	
<LSN	25 (6,70)		>LSN	29 (6,49)#
	POBLACIÓN CONTROL 2 (N=2543)		1-3 x LSN	26 (6,31)#
	N (%)		>3 x LSN	3 (8,57)#
>LSN	32 (1,30)			
1-3 x LSN	26 (1,022)			
>3 x LSN	6 (0,24)			

Tabla 14.- La tabla muestra el número de pacientes (N) que sufrieron una hepatopatía no viral durante los 4 meses previos o posteriores a la primera analítica alterada para ALT. El porcentaje de pacientes en cada subgrupo se indica entre paréntesis. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con * y # para las poblaciones control 1 y 2 respectivamente. Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes que sufrieron alteraciones de ALT tras seguir algún tratamiento farmacológico presentaban significativamente más hepatopatías no virales que aquellos que mostrando alteraciones de ALT no tomaron ningún fármaco.

4.3.- Tipo de lesión

De acuerdo al diseño del estudio y según los datos analíticos disponibles para ALT, unido a la falta de información sobre otros marcadores, el 99,78% de los pacientes de estudio sufrieron una alteración de tipo hepatocelular.

Sólo uno de los 447 pacientes, cumplió los criterios CIOMS para clasificar una lesión como colestásica: FA con resultado superior a dos veces su límite superior de normalidad (LSN) y $ALT/FA \leq 2$.

4.3.1.- Evolución

De los 447 pacientes seleccionados en la población de estudio se realizó más de un análisis de los niveles de ALT en 45 casos (*ver anexo I*). Para este 10,1% de pacientes para los que se realizó seguimiento encontramos diferente evolución como se muestra en la tabla 15.

EVOLUCIÓN	N	%
Paciente con aumento de ALT en analíticas posteriores	40	8,95
Paciente con disminución de ALT en analíticas posteriores	5	1,12

Tabla 15.- La tabla muestra el número de pacientes (N) para los que se registraron analíticas posteriores a la diagnóstico de la alteración hepática y su evolución. El porcentaje se indicó en relación a la población total de estudio.
Fuente: Elaboración propia.

En el 97,5% de los casos en los que los valores de ALT aumentaron en una segunda analítica no se había interrumpido el tratamiento farmacológico. De hecho, en 6 de los 40 pacientes que aumentaron las cifras de ALT en analíticas posteriores y que siguieron tratamiento farmacológico ininterrumpidamente, se observó una evolución de alteración hepática leve a severa.

En los restantes pacientes las cifras de ALT no superaron 3 veces el LSN en ninguna de las analíticas de seguimiento.

Sólo en 2 de los 6 pacientes con evolución a lesión severa se realizó al menos una analítica tras la detección del empeoramiento de la función hepática y en uno de ellos se observó una reducción de las cifras de ALT a valores inferiores a 3 veces el LSN.

Los 6 pacientes con evolución a alteración severa fueron 4 hombres y 2 mujeres con edades comprendidas entre 25 y 64 años para los que el consumo de alcohol no fue considerado significativo por el médico de familia. En 5 de los 6 casos existió un diagnóstico previo al estudio o durante el mismo sugestivo de una patología hepática o, se registró un análisis que lo indicara:

- hepatitis C crónica sin mención de coma hepático: 2 casos.
- hepatitis viral sin especificar coma hepático y posterior enfermedad hepática y cirrosis crónica: 1 caso.
- resultado positivo en Elisa frente a anticuerpos de hepatitis C: 1 caso.
- resultado positivo en Elisa frente a anticuerpos de hepatitis A: 1 caso.

Para el paciente restante se registraron diagnósticos no directamente relacionados con la función hepática: cólico renal, diabetes mellitus, hipertensión esencial, otras psoriasis, reflujo esofágico, anemia por carencia de hierro no especificada, dolor articular en la pierna y otros trastornos de cartílago y hueso.

4.4.- Tratamientos farmacológicos

4.4.1.- Análisis de las diferencias en la frecuencia de prescripción por principio activo entre el grupo de estudio y el grupo control 1

En las tablas siguientes se muestran aquellos principios activos cuya frecuencia de prescripción en el grupo de estudio resultó significativamente mayor que en la población control (IC95% de OR>1).

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS						
	P. ESTUDIO (N=447)	P.CONTROL 1 (N=373)	OR	IC95%	RR	IC95%
Principio activo	N(%)	N(%)				
DIAZEPAM	32 (7,16)	13 (3,49)	2,14	1,06-4,36	1,33	1,09-1,62
EZETIMIBA	18 (4,03)	5 (1,34)	3,09	1,07-9,59	1,45	1,16-1,82
LEVOTIROXINA	31 (6,94)	10 (2,68)	2,71	1,25-5,98	1,42	1,18-1,70

Tabla 16.- La tabla muestra los resultados de Odds Ratio (OR) y Riesgo Relativo (RR) para los principios activos de frecuencia de prescripción significativamente mayor entre la población de estudio respecto a la población control.
Fuente: Elaboración propia.

Como se indica en la tabla 16, la frecuencia de prescripción de diazepam y levotiroxina fue de más del doble entre el grupo con alteraciones analíticas hepáticas frente al grupo control, una diferencia significativa. La ezetimiba por otra parte registró una frecuencia de prescripción más de tres veces superior entre la población de estudio que en la control.

Las características o diagnósticos asociados a los pacientes que tomaron estos 3 principios activos se describen en las tablas 17 a, b y c, a continuación.

		DIAZEPAM	CONTROL 1	CONTROL 2
SEXO	HOMBRE	13 (40,62)	222 (59,52)	1489 (58,55)
	MUJER	19 (59,37)	151 (40,48)	1054 (41,45)
EDAD	<25	0	35 (9,38)	179 (7,04)
	25-44	8 (25)	37 (9,92)*	786 (30,91)
	45-64	12 (37,5)	102 (27,35)	1098 (43,18)
	>65	12 (37,5)	199 (53,35)	480 (18,87)*
DIAGNÓSTICOS RELEVANTES	ALCOHOL	5 (15,62)	30 (8,04)	92 (3,61)*
	SUSTANCIAS DE ABUSO	1 (3,12)	49 (13,14)	128 (5,03)
	INFECCIÓN VIRAL	4 (12,5)	37 (9,92)	51 (2)*
	HEPATOPATÍA NO VIRAL	3 (9,37)	25 (6,70)	32 (1,26)*
	OTROS FÁRMACOS	30/30		

Tabla 17a.- Tabla descriptiva de las características de los pacientes de estudio que tomaron diazepam. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con *.
Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes que mostraron alterados los marcadores de la función hepática y que tomaron diazepam sufrieron significativamente más alteraciones de ALT en edades superiores a 65 años y registraron significativamente más diagnósticos previos de consumo de alcohol, hepatopatía no viral o infección viral que aquellos que sufrieron alteraciones hepáticas sin consumir fármacos.

		EZETIMIBA	CONTROL 1	CONTROL 2
SEXO	HOMBRE	8 (44,44)	222 (59,52)	1489 (58,55)
	MUJER	10 (55,55)	151 (40,48)	1054 (41,45)
EDAD	<25	0	35 (9,38)	179 (7,04)
	25-44	0	37 (9,92)	786 (30,91)*
	45-64	9 (50)	102 (27,35)	1098 (43,18)
	>65	9 (50)	199 (53,35)	480 (18,87)*
DIAGNÓSTICOS RELEVANTES	ALCOHOL	2 (11,11)	30 (8,04)	92 (3,61)
	SUSTANCIAS DE ABUSO	1 (5,55)	49 (13,14)	128 (5,03)
	INFECCIÓN VIRAL	0	37 (9,92)	51 (2)
	HEPATOPATÍA NO VIRAL	2 (11,11)	25 (6,70)	32 (1,26)*
	OTROS FÁRMACOS	17/17		

Tabla 17b.- Tabla descriptiva de las características de los pacientes de estudio que tomaron ezetimiba. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con *.
Fuente: Elaboración propia.

Al igual que en los pacientes que experimentaron alteraciones de ALT tras la toma de diazepam, los pacientes con edades superiores a 65 años que tomaron ezetimiba sufrieron significativamente más alteraciones de ALT que aquellos pacientes para los que no se registró la toma de ningún tratamiento farmacológico previa aparición de alteraciones de este marcador de la función hepática. Por el contrario, los pacientes entre 25 y 44 años que tomaron ezetimiba mostraron significativamente menos alteraciones de ALT que aquellos que no siguieron tratamiento farmacológico alguno. En estos mismos pacientes que sufrieron alteraciones de ALT, se registró un número de casos de hepatopatía no viral significativamente mayor cuando el paciente tomó ezetimiba que cuando no se tomó ningún fármaco.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

		LEVOTIROXINA	CONTROL 1	CONTROL 2
SEXO	HOMBRE	12 (38,71%)	222 (59,52)*	1489 (58,55)*
	MUJER	19 (61,29%)	151 (40,48)*	1054 (41,45)*
EDAD	<25	0	35 (9,38)	179 (7,04)
	25-44	3 (9,68%)	37 (9,92)	786 (30,91)*
	45-64	24 (77,42%)	102 (27,35)*	1098 (43,18)*
	>65	4 (12,90%)	199 (53,35)*	480 (18,87)
DIAGNÓSTICOS RELEVANTES	ALCOHOL	1 (3,23)	30 (8,04)	92 (3,61)
	SUSTANCIAS DE ABUSO	1 (3,23)	49 (13,14)	128 (5,03)
	INFECCIÓN VIRAL	7 (22,58)	37 (9,92)	51 (2)*
	HEPATOPATÍA NO VIRAL	4 (12,90)	25 (6,70)	32 (1,26)*
	OTROS FÁRMACOS	2/31		

Tabla 17c.- Tabla descriptiva de las características de los pacientes de estudio que tomaron levotiroxina. El resultado del análisis estadístico χ^2 se muestra en la tabla con el valor de p calculado tras comparar cada población control con la población de estudio. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con *.
Fuente: Elaboración propia.

Para los pacientes que sufrieron alteraciones de ALT tras el consumo de levotiroxina se registró un número significativamente mayor de mujeres y de pacientes entre 45 y 64 años que para los pacientes que no mostraron alteraciones de ALT tras el consumo de este fármaco o que, por el contrario, sufrieron alteraciones de ALT sin haber tomado levotiroxina.

Los patrones de tratamiento y evolución fueron similares para los pacientes para los que el médico realizó seguimiento del tratamiento con estos fármacos excepto en el caso de ezetimiba que se interrumpió en prácticamente todos los pacientes:

	DIAZEPAM (N=8)	LEVOTIROXINA (N=7)	EZETIMIBA (N=6)
VALOR ALT INICIAL/FINAL	55,32/62,35	62,04/76,93	65,4/64,5
INTERRUPCIÓN TRATAMIENTO ANTES DE LA 2ª ANALÍTICA	3 (37,5%)	2 (28,57%)	5 (83,33%)
INTERRUPCIÓN TRATAMIENTO TRAS 2ª ANALÍTICA	1 (12,5%)	1 (14,28)	0
INTERRUPCIÓN SEGUIDA DE MEJORA	2 (25%)	1 (14,28)	2 (33,33%)
CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO	4 (50%)	4 (57,14%)	1 (16,67%)
DURACIÓN MEDIA DEL TRATAMIENTO (DÍAS)	45,6	45,63	61,53
POSOLOGÍA MEDIA DIARIA (MG/DIA)	6,21	0,09032	10

Tabla 18.- La tabla muestra la evolución analítica tras las distintas intervenciones y características del tratamiento de los pacientes del grupo de estudio con seguimiento que tomaron diazepam, ezetimiba o levotiroxina. Un valor $p < 0,05$ se indica en la tabla con * o #. * $p < 0,05$ vs. Diazepam. # $p < 0,05$ vs. Levotiroxina.
Fuente: Elaboración propia.

Se realizó una comparación considerando el grado de alteración analítica hepática como se muestra en la tabla 19 observándose que los 3 fármacos diazepam, ezetimiba y levotiroxina eran prescritos con más frecuencia en la población con alteraciones de la ALT leves mientras que los pacientes que experimentaron alteraciones más severas de la función hepática mostraron una frecuencia de prescripción significativamente superior de lercandipina, mupirocina y venlafaxina con frecuencias de prescripción, calculadas como Odds Ratio, como mínimo ocho veces superior a la control, siendo los intervalos de confianza del 95% muy amplios. Sin embargo, el número de casos sobre los que se obtuvieron estos datos es reducido, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

Grado de alteración	Principio activo	TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS		OR	IC95%	RR	IC95%
		P. ESTUDIO (N=414)	P.CONTROL (N=373)				
1-3 x LSN (N=412)	DIAZEPAM	31 (7,52)	13 (3,49)	2,25	1,11-4,62	4,62	1,12-1,37
	EZETIMIBA	17 (4,13)	5 (1,34)	3,17	1,09-9,91	1,49	1,18-1,89
	LEVOTIROXINA	30 (7,28)	10 (2,68)	2,85	1,31-6,33	1,46	1,21-1,77
>3 x LSN (N=35)	LERCANDIPINO	2 (5,71)	1 (0,27)	22,55	1,55-646,33	8,18	3,45-19,42
	MUPIROCINA	3 (8,57)	2 (0,54)	17,39	2,25-155,46	7,56	3,43-16,63
	VENLAFAXINA	3 (8,57)	4 (1,07)	8,65	1,46-48,53	5,37	2,15-13,45

Tabla 19.- La tabla muestra los resultados de Odds Ratio (OR) y Riesgo Relativo (RR) para los principios activos de frecuencia de prescripción significativamente mayor entre el grupo de estudio frente al grupo control 1 en función del grado de alteración registrado en la analítica que sirvió de diagnóstico.

Fuente: Elaboración propia.

En el anexo II se incluyen los valores de Odds Ratio obtenidos para todos los principios activos prescritos en la población de estudio con alteraciones moderadas o severas.

4.5.- Algoritmos de atribución de causalidad

Los resultados obtenidos tras la aplicación de los algoritmos de atribución de causalidad se muestran a continuación en función de los tratamientos farmacológicos y los factores de riesgo asociados a cada uno de los pacientes de estudio.

4.5.1.- Análisis de los principios activos clasificados por los algoritmos del SEFV, Naranja y RUCAM

A continuación se describe en tablas los principios activos para los que más del 75% de las prescripciones (de un mínimo de 10) se clasificaron tras aplicar los distintos algoritmos de causalidad en las categorías improbable o condicional que define el algoritmo. La clasificación de todos los principios activos por los distintos algoritmos puede encontrarse en el anexo III.

4.5.1.a.SEFV

PRINCIPIO ACTIVO	SEFV			
	IMPROBABLE (%)	CONDICIONAL (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)
ACECLOFENACO	15 (83,33)	3 (16,67)		
ACENOCUMAROL	2 (15,38)	10 (76,92)	1 (7,70)	
ACETILSALICILICO ACIDO	1 (2,13)	42 (89,36)	4 (8,51)	
ALENDRONICO ACIDO	1 (9,09)	10 (90,91)		
ALMAGATO	22 (88)	3 (12)		
ALPRAZOLAM	5 (19,23)	21 (80,77)		
AMBROXOL	13 (100)			
AMLODIPINO		24 (92,31)	2 (7,69)	
BISOPROLOL	2 (10,53)	16 (84,21)	1 (5,26)	
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	22 (81,48)	5 (18,52)		
CLOPIDOGREL	1 (8,33)	11 (91,67)		
DEXKETOPROFENO	3 (9,68)	25 (80,64)	3 (9,68)	
DIAZEPAM	5 (15,63)	24 (75)	3 (9,37)	
DIOSMINA + HESPERIDINA	27 (81,82)	6 (18,18)		
ENALAPRIL		13 (92,86)	1 (7,14)	
ESOMEPRAZOL	1 (6,67)	13 (86,67)	1 (6,67)	
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	2 (15,34)	10 (76,92)	1 (7,69)	
EZETIMIBA		17 (89,47)	2 (10,53)	
FUROSEMIDA	1 (6,67)	13 (86,67)	1 (6,67)	
GLUCOSAMINA	13 (86,67)	2 (13,33)		
LANSOPRAZOL		23 (92)	2 (8)	
LATANOPROST	10 (100)			
LEVOTIROXINA	4 (12,90)	27 (87,10)		
LORAZEPAM	3 (8,82)	28 (82,35)	3 (8,82)	
MEPIRAMINA	10 (83,33)	2 (16,67)		
METAMIZOL	32 (76,19)	9 (21,43)	1 (2,38)	
METFORMINA	8 (14,81)	43 (79,63)	3 (5,56)	

SEFV				
PRINCIPIO ACTIVO	IMPROBABLE (%)	CONDICIONAL (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)
OMEPRAZOL	7 (6,42)	96 (88,07)	6 (5,50)	
PANTOPRAZOL	3 (16,67)	15 (83,33)		
PARACETAMOL	14 (12,07)	86 (74,14)	14 (12,07)	2 (1,72)
PARACETAMOL + TRAMADOL	3 (14,28)	16 (76,19)	2 (9,52)	
PREDNICARBATO	15 (93,75)	1 (6,25)		
REPAGLINIDA	1 (6,67)	13 (86,66)	1 (6,67)	
RISEDRONATO SODICO	11 (91,67)	1 (8,33)		
SALBUTAMOL		17 (100)		
TROXERUTINA	14 (87,5)	2 (12,5)		
VALSARTAN		16 (88,89)	2 (11,11)	
ZOLPIDEM		12 (92,31)	1 (7,69)	

Tabla 20.- La tabla muestra los principios activos para los que el algoritmo del SEFV clasificó al menos en un 75%, con un mínimo de 10 casos, en una misma categoría de probabilidad.
Fuente: Elaboración propia.

En la totalidad de los casos en los que el paciente recibió ambroxol, ciclopirox y latanoprost, el algoritmo del SEFV clasificó la probabilidad de que estos fármacos fueran la causa de la alteración funcional hepática como “improbable”. Esto se debió fundamentalmente a la existencia de causas alternativas a la toma de estos fármacos que pudieron causar una alteración de la función hepática, a la falta de conocimiento previo de su hepatotoxicidad, así como a la falta de información sobre las respuestas a la retirada o readministración del fármaco.

El único principio activo para el que todos los casos evaluados se clasificaron como causalidad “condicional” fue el salbutamol. El conocimiento previo existente sobre la hepatotoxicidad del salbutamol es escaso y su clasificación en esta categoría de probabilidad según el algoritmo del SEFV se debió a la falta de información sobre los efectos de la retirada o readministración de este fármaco y a la existencia de causas alternativas.

Por otra parte, los principios activos clasificados como posibles o probables al menos en la mitad de los casos por el SEFV se muestran en la tabla 21.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

SEFV				
PRINCIPIO ACTIVO	IMPROBABLE (%)	CONDICIONAL (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)
ACARBOSA		2(50)	2(50)	
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (5600 UI)			1(100)	
ATENOLOL + CLORTALIDONA			1(100)	
CIPROFLOXACINO + FLUOCINOLONA			1(100)	
DISULFIRAM			2(100)	
ENALAPRIL + NITRENDIPINO			1(100)	
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA		1(50)		1(50)
HIDROCLOROTIAZIDA		1(25)	3(75)	
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA		2(50)	2(50)	
LETROZOL			1(100)	
LISINOPRIL		2(50)	2(50)	
LORMETAZEPAM		1(16,67)	4(66,67)	1(16,67)
MERCAPTOPURINA			1(100)	
METFORMINA + ROSIGLITAZONA			1(100)	
METOPROLOL + FELODIPINO		1(33,33)	2(66,67)	
PIROXICAM			1(100)	
REPAGLINIDA	1(6,67)	13(86,66)	1(6,67)	
RISPERIDONA		1(50)	1(50)	
TIBOLONA			1(100)	
VERAPAMILO			1(100)	

Tabla 21.- La tabla muestra los principios activos clasificados, en al menos el 50% de los casos analizados, como “posibles” o “probables” por el SEFV. En cada categoría se indica el número de casos y, entre paréntesis, el porcentaje que estos suponen frente al total de casos analizados para el mismo principio activo.
Fuente: Elaboración propia.

Para ninguno de los principios activos clasificados en las categorías más altas de probabilidad por el SEFV se superó las 5 prescripciones por categoría, ni la muestra total de pacientes que siguieron los tratamientos farmacológicos fue mayor de 6, salvo en un caso.

En aquellos casos en los que se registró más de 2 casos para un mismo principio activo, el mayor porcentaje de casos clasificados como “posibles” correspondieron al disulfiram(100%) y, como “probables” para la combinación de eprosartán+hidroclorotiazida (50%), para los que la mitad de las prescripciones evaluadas se incluyeron en esta categoría. Esta clasificación dependió en gran medida del amplio conocimiento previo de riesgo de alteración hepática derivado de su consumo.

4.5.1.b.- Naranjo

Según el algoritmo de Naranjo y colaboradores ningún principio activo se clasificó con una probabilidad $\geq 75\%$ en las categorías: dudosa, probable o definida en 10 o más pacientes. En la tabla 22 se muestran los principios activos que se clasificaron con una probabilidad $\geq 75\%$ en la categoría de posibles en 10 o más paciente.

NARANJO			
POSIBLES			
PRINCIPIO ACTIVO	N	TOTALES	%
ALENDRONICO ACIDO	11	11	100,00
ALOPURINOL	33	33	100,00
AMLODIPINO	26	26	100,00
BISOPROLOL	19	19	100,00
CANDESARTAN	19	19	100,00
CARBOCISTEINA	11	11	100,00
CICLOPIROX	10	10	100,00
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	10	10	100,00
CLOPIDOGREL	12	12	100,00
ENALAPRIL	14	14	100,00
EPROSARTAN	12	12	100,00
FORMOTEROL + BUDESONIDA	10	10	100,00
LANSOPRAZOL	25	25	100,00
LORAZEPAM	34	34	100,00
MEPIRAMINA	12	12	100,00
PLANTAGO OVATA	10	10	100,00
PRAVASTATINA	17	17	100,00
PREDNISONA	10	10	100,00
RISEDRONATO SODICO	11	11	100,00
SALBUTAMOL	17	17	100,00
SULPIRIDA	11	11	100,00
TORASEMIDA	26	26	100,00
TRIMETAZIDINA	14	14	100,00
TROXERUTINA	15	15	100,00
VALSARTAN	19	19	100,00
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	22	22	100,00
ZOLPIDEM	14	14	100,00
ACETILSALICILICO ACIDO	46	47	97,87
METAMIZOL	41	42	97,62
SIMVASTATINA	31	32	96,88
FLUVASTATINA	30	31	96,77
DEXKETOPROFENO	29	30	96,67

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

NARANJO			
POSIBLES			
PRINCIPIO ACTIVO	N	TOTALES	%
ATORVASTATINA	56	58	96,55
OMEPRAZOL	102	106	96,23
ALPRAZOLAM	25	26	96,15
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	25	26	96,15
FENOFIBRATO	25	26	96,15
PARACETAMOL + TRAMADOL	19	20	95,00
ACECLOFENACO	17	18	94,44
IBUPROFENO	68	72	94,44
ESCITALOPRAM	16	17	94,12
DICLOFENACO	29	31	93,55
ESOMEPRAZOL	14	15	93,33
FUROSEMIDA	14	15	93,33
GLUCOSAMINA	14	15	93,33
REPAGLINIDA	14	15	93,33
TIRAS REACTIVAS GLUCOSA SANGRE	14	15	93,33
PARACETAMOL	105	113	92,92
ACENOCUMAROL	13	14	92,86
MANIDIPINO	12	13	92,31
ALMAGATO	23	25	92,00
AZITROMICINA	11	12	91,67
BETAHISTINA	10	11	90,91
CARVEDILOL	10	11	90,91
TELMISARTAN	10	11	90,91
DIAZEPAM	29	32	90,63
LEVOTIROXINA	28	31	90,32
CIPROFLOXACINO	9	10	90,00
DOXAZOSINA	9	10	90,00
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	9	10	90,00
EZETIMIBA	17	19	89,47
METFORMINA	47	54	87,04
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	12	14	85,71
ACETILCISTEINA	29	34	85,29
DIOSMINA + HESPERIDINA	28	33	84,85
AMBROXOL	11	13	84,62
EBASTINA	10	12	83,33
HIERRO	10	12	83,33
PANTOPRAZOL	15	18	83,33
CITALOPRAM	9	11	81,82
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	9	11	81,82
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	22	27	81,48
CEFUROXIMA	13	16	81,25
CODEINA	8	10	80,00

NARANJO			
POSIBLES			
PRINCIPIO ACTIVO	N	TOTALES	%
LATANOPROST	8	10	80,00
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	11	14	78,57
PREDNICARBATO	12	16	75,00
AMOXICILINA	11	17	64,71

Tabla 22.- La tabla muestra algunos de los principios activos clasificados como “posibles” por el algoritmo de Naranjo. La columna “n” indica el número de casos clasificados como “posibles” para pacientes que tomaron el principio activo evaluado y sufrieron alteraciones. La columna de “totales” muestra el número total de casos evaluados en la población de estudio para ese principio activo y, la columna “%” indica la relación entre la columna “n” y “totales”.

Fuente: Elaboración propia.

4.5.1.c.- RUCAM

Los principios activos clasificados en más de 10 casos según la RUCAM con una probabilidad $\geq 75\%$ en la misma categoría se muestra en la tabla 23.

PRINCIPIO ACTIVO	RUCAM				
	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
ACENOCUMAROL			13 (100)		
ACETILCISTEINA	2 (5,71)	4 (11,43)	28 (80)	1 (2,86)	
ACETILSALICILICO ACIDO	1 (2,13)	1 (2,13)	41 (87,23)	4 (8,51)	
ALPRAZOLAM	3 (11,54)		22 (84,61)	1 (3,85)	
AMLODIPINO		2 (7,69)	23 (88,46)	1 (3,85)	
BISOPROLOL	1 (5,26)		18 (94,74)		
CLOPIDOGREL			11 (91,67)	1 (8,33)	
DEXKETOPROFENO	2 (6,45)	2 (6,45)	27 (87,10)		
DIAZEPAM		5 (15,62)	26 (81,25)	1 (3,13)	
DICLOFENACO			30 (96,78)		1 (3,22)
ENALAPRIL		1 (7,14)	11 (78,58)	1 (7,14)	1 (7,14)
ESOMEPRAZOL		1 (6,67)	14 (93,33)		
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	1 (7,69)	2 (15,39)	10 (76,92)		
EZETIMIBA	2 (10,53)	1 (5,26)	16 (84,21)		
FENOFIBRATO	3 (11,54)	2 (7,69)	20 (76,92)	1 (3,85)	
FLUVASTATINA		1 (3,22)	29 (93,55)	1 (3,22)	
FUROSEMIDA			14 (93,33)	1 (6,67)	
IBUPROFENO	2 (2,74)	8 (10,96)	56 (76,71)	7 (9,59)	

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

RUCAM					
PRINCIPIO ACTIVO	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
LANSOPRAZOL		2 (8)	22 (88)	1 (4)	
LEVOTIROXINA	3 (9,68)	2 (6,45)	26 (83,87)		
LORAZEPAM	1 (2,95)	3 (8,82)	27 (79,41)	3 (8,82)	
METFORMINA	3 (5,56)	5 (9,26)	43 (79,63)	3 (5,56)	
OMEPRAZOL	4 (3,67)	4 (6,42)	88 (80,73)	8 (7,34)	2 (1,83)
PANTOPRAZOL	1 (5,56)	2 (11,11)	15 (83,33)		
PARACETAMOL	5 (4,31)	11 (9,48)	93 (80,17)	7 (6,03)	
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO		1 (7,14)	12 (85,71)		1 (7,14)
PARACETAMOL + TRAMADOL		2 (9,52)	17 (80,95)	2 (9,52)	
REPAGLINIDA		2 (13,33)	12 (80)	1 (6,67)	
SALBUTAMOL		1 (5,88)	15 (88,24)	1 (5,88)	
SIMVASTATINA	1 (3,23)		25 (80,64)	5 (16,13)	
TORASEMIDA	2 (7,69)	2 (7,69)	20 (76,92)	1 (3,85)	1 (3,85)
TRIMETAZIDINA	1 (7,14)	2 (14,28)	11 (78,57)		
ZOLPIDEM			13 (100)		

Tabla 23.- La tabla muestra los principios activos para los que el algoritmo del RUCAM clasificó al menos en un 75%, con un mínimo de 10 casos, en una misma categoría de probabilidad.
Fuente: Elaboración propia.

Los principios activos clasificados en las categorías de probabilidad excluida o improbable por la RUCAM, lo fueron por la existencia de otros factores de riesgo o causas alternativas a la toma del fármaco, la toma de tratamientos concomitantes, un conocimiento previo de hepatotoxicidad nulo o bajo, o por la falta de información sobre el efecto de la retirada o la readministración del fármaco evaluado en la evolución de la alteración hepática.

La tabla 24 muestra aquellos principios activos para los que la RUCAM clasificó al menos el 50% de los casos en las categorías de probabilidad posible, probable o definida.

RUCAM					
PRINCIPIO ACTIVO	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
ACARBOSA			3 (75)	1 (25)	
ACENOCUMAROL			13 (100)		
ACETILCISTEINA	2 (5,71)	4 (11,43)	28 (80)	1 (2,86)	
ACETILSALICILICO ACIDO	1 (2,13)	1 (2,13)	41 (87,23)	4 (8,51)	
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)			5 (71,44)	1 (14,28)	1 (14,28)

RUCAM					
PRINCIPIO ACTIVO	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (5600 UI)				1 (100)	
ALMAGATO	4 (16)	3 (12)	17 (68)	1 (4)	
ALOPURINOL		3 (9,09)	24 (72,73)	5 (15,15)	1 (3,03)
ALPRAZOLAM	3 (11,54)		22 (84,61)	1 (3,85)	
AMLODIPINO		2 (7,69)	23 (88,46)	1 (3,85)	
AMOXICILINA	2 (11,76)	1 (5,88)	12 (70,59)	1 (5,88)	1 (5,88)
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	2 (7,41)	3 (11,11)	19 (70,37)	2 (7,41)	1 (3,70)
ATENOLOL + CLORTALIDONA				1 (100)	
ATORVASTATINA	4 (6,90)	2 (3,45)	42 (72,41)	9 (15,52)	1 (1,72)
BISOPROLOL	1 (5,26)		18 (94,74)		
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	1 (3,70)	9 (33,34)	16 (59,26)	1 (3,70)	
CANDESARTAN	2 (10)	2 (10)	14 (70)	1 (5)	1 (5)
CARBOCISTEINA	2 (18,18)	2 (18,18)	6 (54,55)	1 (9,09)	
CARVEDILOL		1 (9,09)	8 (72,73)	2 (18,18)	
CEFUROXIMA	2 (12,5)	3 (18,75)	10 (62,5)	1 (6,25)	
CELECOXIB			6 (85,71)	1 (14,29)	
CIPROFLOXACINO		3 (30)	6 (60)	1 (10)	
CIPROFLOXACINO + FLUOCINOLONA				1 (100)	
CLOPIDOGREL			11 (91,67)	1 (8,33)	
DES Loratadina (D.O.E.)			4 (66,67)	2 (33,33)	
DEXKETOPROFENO	2 (6,45)	2 (6,45)	27 (87,10)		
DIAZEPAM		5 (15,62)	26 (81,25)	1 (3,13)	
DICLOFENACO			30 (96,78)		1 (3,22)
DIGOXINA			1 (25)	3 (75)	
ENALAPRIL		1 (7,14)	11 (78,58)	1 (7,14)	1 (7,14)
EPROSARTAN			9 (75)	3 (25)	
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA			1 (50)	1 (50)	
ESOMEPRAZOL		1 (6,67)	14 (93,33)		
ESPIRONOLACTONA	2 (28,57)		3 (42,86)	2 (28,57)	
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	1 (7,69)	2 (15,39)	10 (76,92)		
EZETIMIBA	2 (10,53)	1 (5,26)	16 (84,21)		
FENOFIBRATO	3 (11,54)	2 (7,69)	20 (76,92)	1 (3,85)	
FLUVASTATINA		1 (3,22)	29 (93,55)	1 (3,22)	
FOSFOMICINA-TROMETAMOL		1 (20)	3 (60)	1 (20)	
FUROSEMIDA			14 (93,33)	1 (6,67)	
GLIBENCLAMIDA	1 (25)		2 (50)		1 (25)
HIDROCLOROTIAZIDA		1 (25)	2 (50)	1 (25)	
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA			3 (75)	1 (25)	
HIERRO	1 (7,69)	3 (23,08)	6 (46,15)	3 (23,08)	

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

RUCAM					
PRINCIPIO ACTIVO	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
IBUPROFENO	2 (2,74)	8 (10,96)	56 (76,71)	7 (9,59)	
IBUPROFENO ARGININA	1 (14,29)	1 (14,29)	4 (57,13)	1 (14,29)	
IRBESARTAN		1 (16,67)	4 (66,67)	1 (16,67)	
ISONIAZIDA + PIRIDOXINA			1 (50)	1 (50)	
LANSOPRAZOL		2 (8)	22 (88)	1 (4)	
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO		4 (40)	4 (40)	2 (20)	
LEVOSULPIRIDA	1 (20)		3 (60)	1 (20)	
LEVOTIROXINA	3 (9,68)	2 (6,45)	26 (83,87)		
LORAZEPAM	1 (2,95)	3 (8,82)	27 (79,41)	3 (8,82)	
LORMETAZEPAM		1 (16,67)	3 (50)	2 (33,33)	
MANIDIPINO			11 (100)		
MERCAPTOPURINA				1 (100)	
METAMIZOL	2 (4,76)	13 (30,96)	26 (61,90)	1 (2,38)	
METFORMINA	3 (5,56)	5 (9,26)	43 (79,63)	3 (5,56)	
MOXIFLOXACINO			2 (66,67)	1 (33,33)	
NAPROXENO	1 (12,5)		6 (75)	1 (12,5)	
OMEPRAZOL	4 (3,67)	4 (6,42)	88 (80,73)	8 (7,34)	2 (1,83)
PANTOPRAZOL	1 (5,56)	2 (11,11)	15 (83,33)		
PARACETAMOL	5 (4,31)	11 (9,48)	93 (80,17)	7 (6,03)	
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO		1 (7,14)	12 (85,71)		1 (7,14)
PARACETAMOL + TRAMADOL		2 (9,52)	17 (80,95)	2 (9,52)	
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA			2 (66,67)	1 (33,33)	
PIMECROLIMUS			1 (50)	1 (50)	
POLIVIDONA*		1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)	
PRAVASTATINA		4 (22,22)	13 (72,22)	1 (5,55)	
PROPRANOLOL	2 (33,33)		3 (50)	1 (16,67)	
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO			1 (50)	1 (50)	
RAMIPRIL			7 (87,5)	1 (12,5)	
RANITIDINA	1 (16,67)		4 (66,67)	1 (16,67)	
REPAGLINIDA		2 (13,33)	12 (80)	1 (6,67)	
RISPERIDONA			1 (50)	1 (50)	
SALBUTAMOL		1 (5,88)	15 (88,24)	1 (5,88)	
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/500)			5 (83,33)	1 (16,67)	
SIMVASTATINA	1 (3,23)		25 (80,64)	5 (16,13)	
TETRAZEPAM			5 (83,33)	1 (16,67)	
TIBOLONA				1 (100)	
TOPIRAMATO			3 (75)	1 (25)	
TORASEMIDA	2 (7,69)	2 (7,69)	20 (76,92)	1 (3,85)	1 (3,85)
TRAMADOL			3 (75)	1 (25)	
TRIMETAZIDINA	1 (7,14)	2 (14,28)	11 (78,57)		

PRINCIPIO ACTIVO	RUCAM				
	EXCLUÍDA (%)	IMPROBABLE (%)	POSIBLE (%)	PROBABLE (%)	DEFINIDA (%)
VALSARTAN		2 (11,11)	13 (72,22)	3 (16,67)	
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA			22 (100)		
ZOLPIDEM			13 (100)		

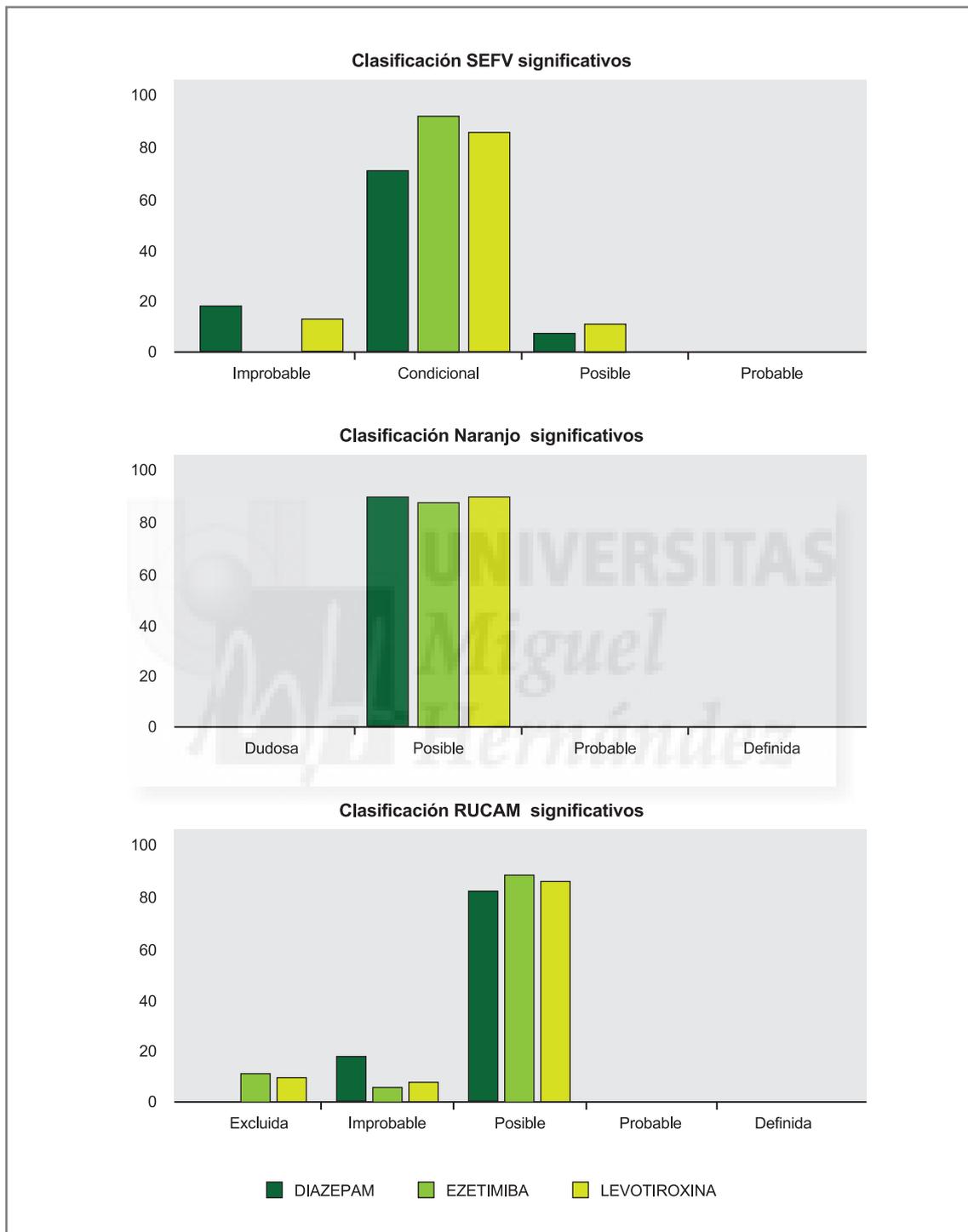
Tabla 24.- La tabla muestra los principios activos clasificados por la RUCAM en al menos un 50% de los casos en las categorías de probabilidad “posible”, “probable” o “definida”.
Fuente: Elaboración propia.

Para ninguno de los principios activos de estudio se clasificaron por la RUCAM más de 10 casos como “probables” o “definidos”. Sin embargo, fueron numerosos los principios activos para los que más del 75% de los casos se clasificaron como “posibles”. Entre estos se encontraron los principios activos con mayor exposición entre la población de estudio: diazepam, ezetimiba y levotiroxina.

Para estos tres principios activos la clasificación por los distintos algoritmos no mostró grandes diferencias como se muestra en la gráfica 2.

Para los principios activos cuya probabilidad fue clasificada al menos como “posible” por alguno de los 3 algoritmos empleados, se evaluaron distintas características del tratamiento farmacológico tal como muestra la tabla anexa. Para los 3 principios activos prescritos significativamente más entre la población de estudio, estas características se muestran en la tabla 25.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana



Gráfica 2.- Clasificación de los principios activos con exposición estadísticamente significativa entre la población de estudio por los algoritmos del SEFV, Naranjo y RUCAM.
Fuente: Elaboración propia.

FÁRMACO	DOSIS (mg/día)	t LATENCIA (días)
DIAZEPAM	2,5 - 30	Incompatible-8g (RUCAM, Naranja)
EZETIMIBA	10	8-85
LEVOTIROXINA	18,75-150mcg	8-87

Tabla 25.- La tabla muestra las dosis (mg/día) y tiempos de latencia (días) para los principios activos de prescripción significativa entre la población de estudio y clasificados como “posibles”, “probables” o “definidos” por alguno de los algoritmos evaluados. El tiempo de latencia se definió como incompatible en los fármacos en los que la alteración fue previa al inicio del tratamiento a pesar de lo cual alguno de los algoritmos lo definió como posible (entre paréntesis se indica el/los algoritmo/s que realizó dicha calificación).

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes que tomaron diazepam, levotiroxina o ezetimiba (los tres fármacos con una exposición mayor en la población de estudio) recibieron dosis terapéuticas y no mostraron un patrón similar en cuanto al tiempo que se tardó en detectar la alteración hepática tal como muestra la tabla 25.

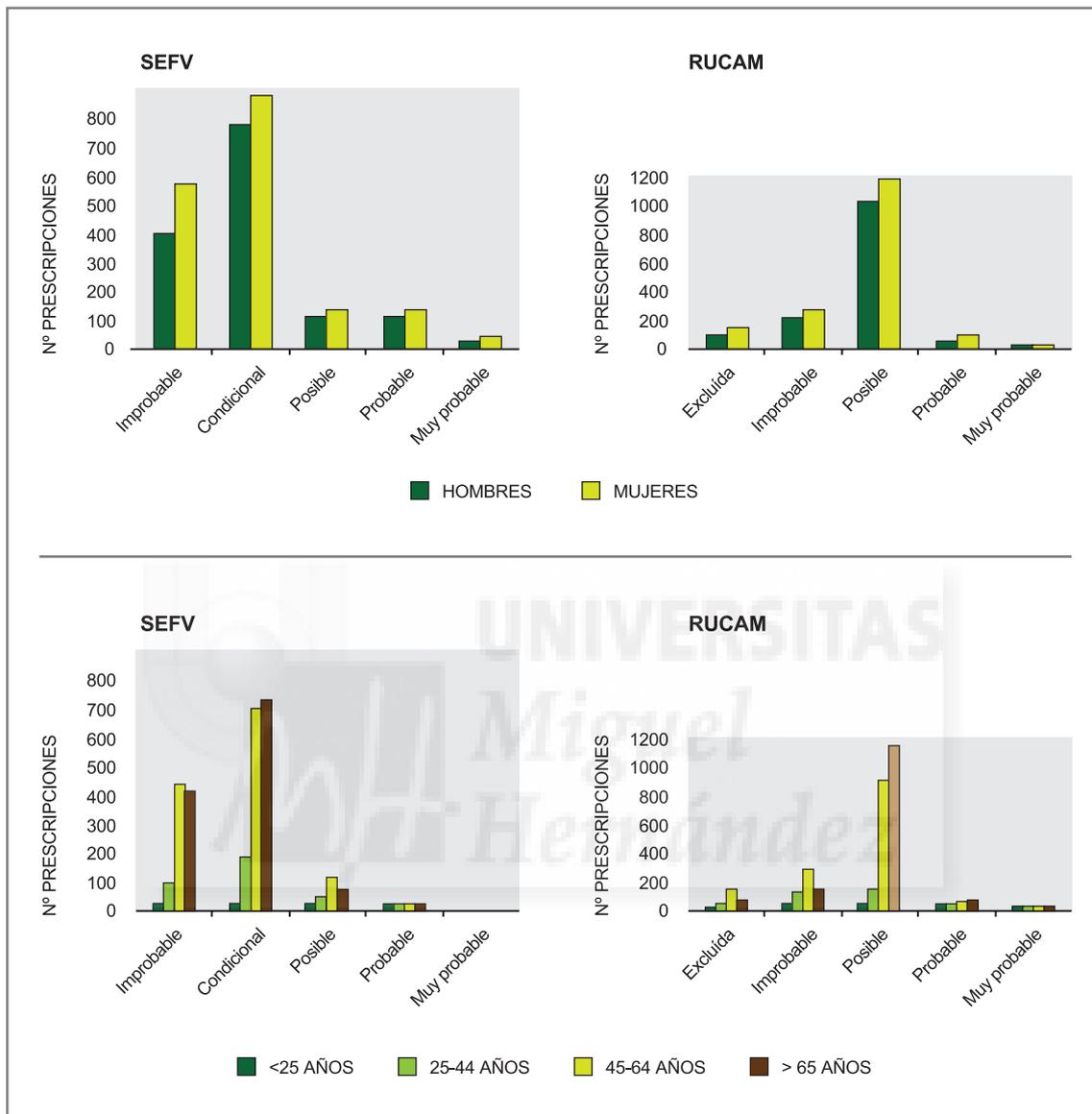
4.5.2.- Análisis comparativo SEFV-RUCAM

Los resultados obtenidos de la aplicación de los algoritmos del SEFV y RUCAM a la población de estudio, se analizaron en función de diferentes factores.

4.5.2.1.- Características de la población: sexo y edad

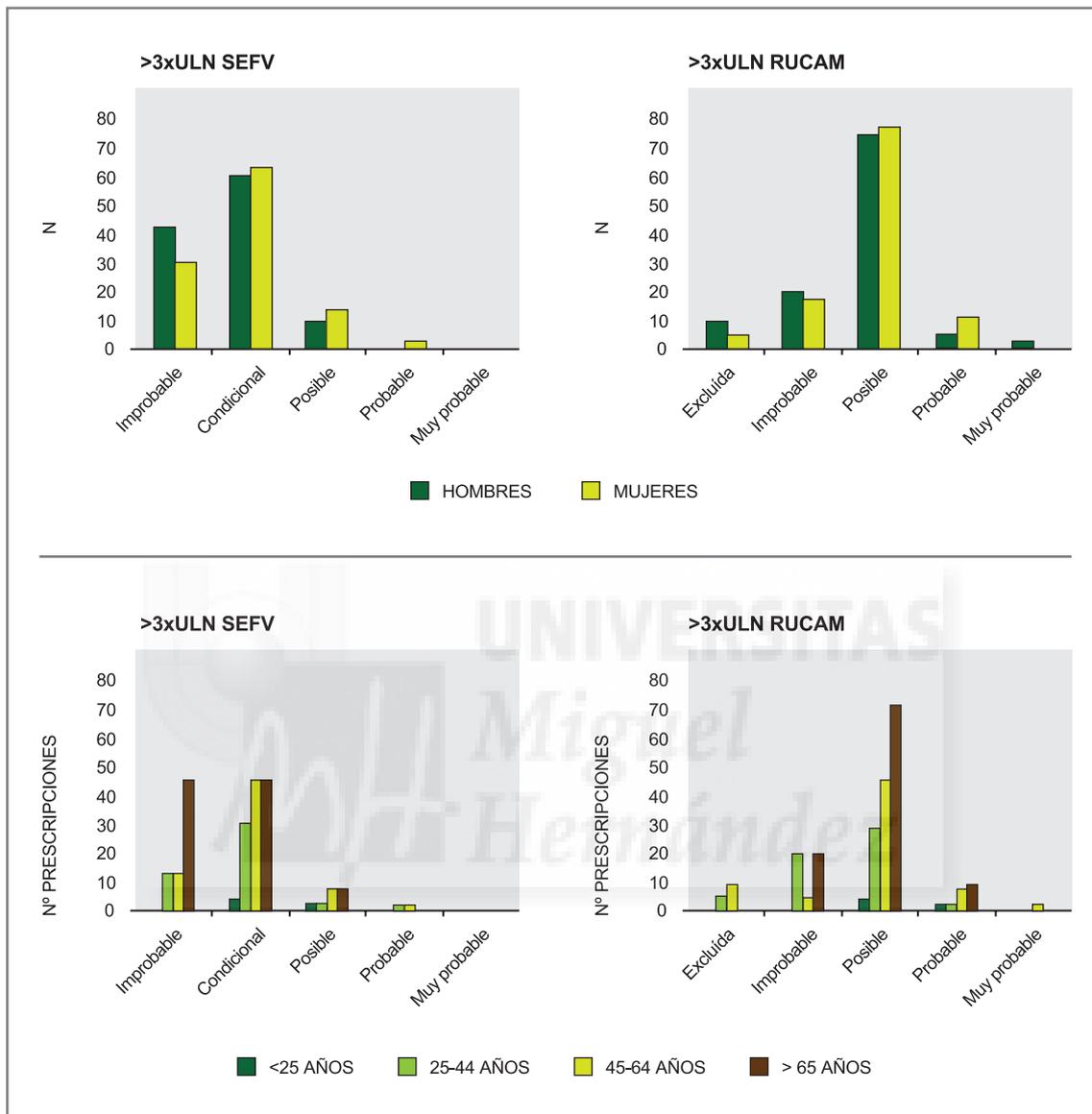
En cuanto la distribución por sexo y edad no existieron diferencias estadísticamente significativas en la clasificación por categorías de probabilidad mediante ambos algoritmos. En los dos casos la regla de la RUCAM clasificó un mayor número de casos como posibles comparada con la clasificación de la SEFV independientemente del sexo o de la edad.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana



Gráfica 3.- Las gráficas muestran la distribución por categoría de probabilidad y por sexo y edad en función de los algoritmos aplicados a los pacientes de la población de estudio.
Fuente: Elaboración propia.

Un resultado parecido se observó en el mismo análisis aplicado a los pacientes que sufrieron alteraciones moderadas-severas.



Gráfica 4.- Las gráficas muestran la distribución por categoría de probabilidad y por sexo y edad en función de los algoritmos aplicados a los pacientes de la población de estudio que experimentó alteraciones moderadas-severas de ALT.
Fuente: Elaboración propia.

4.5.2.2.- Diagnóstico previo

En la mayoría de pacientes que presentaban diagnósticos previos a la aparición de la alteración de la función hepática, la causalidad de los fármacos que tomaban fue clasificada por el algoritmo del SEFV como “improbable” o “condicional”, mientras que la RUCAM clasificó dicha probabilidad como “posible”.

Categoría SEFV	Diagnóstico	N
IMPROBABLE	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	1
	Hepatitis aguda	19
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	13
	Otras	7
CONDICIONAL	Alcohol	11
	Sustancias de abuso	1
	Hepatitis aguda	9
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	52
	Otras	99
POSIBLE	Alcohol	8
	Sustancias de abuso	10
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	2
	Otras	6
PROBABLE	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	1
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0
MUY PROBABLE	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	0
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0

Tabla 26.- La tabla muestra los pacientes para los que se tuvieron registros de algún diagnóstico anterior al estudio clasificados según la categoría de probabilidad asignada tras la aplicación del algoritmo del SEFV.
Fuente: Elaboración propia.

Categoría RUCAM	Diagnóstico	N
EXCLUÍDA	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	0
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	6
	Otras	10
IMPROBABLE	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	0
	Hepatitis aguda	3
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	35
	Otras	4
POSIBLE	Alcohol	98
	Sustancias de abuso	97
	Hepatitis aguda	28
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	34
	Otras	64
PROBABLE	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	1
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0
DEFINIDA	Alcohol	0
	Sustancias de abuso	0
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0

Tabla 27.- La tabla muestra los diagnósticos registrados para los pacientes de estudio en función de la categoría de probabilidad a la que se asignó cada uno de ellos tras la aplicación del algoritmo de la RUCAM.
Fuente: Elaboración propia.

El mismo análisis, aplicado exclusivamente a aquellos pacientes para los que se registró una alteración en la función hepática moderada-severa (>3 x LSN), mostró resultados similares a los obtenidos para la población de estudio total.

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

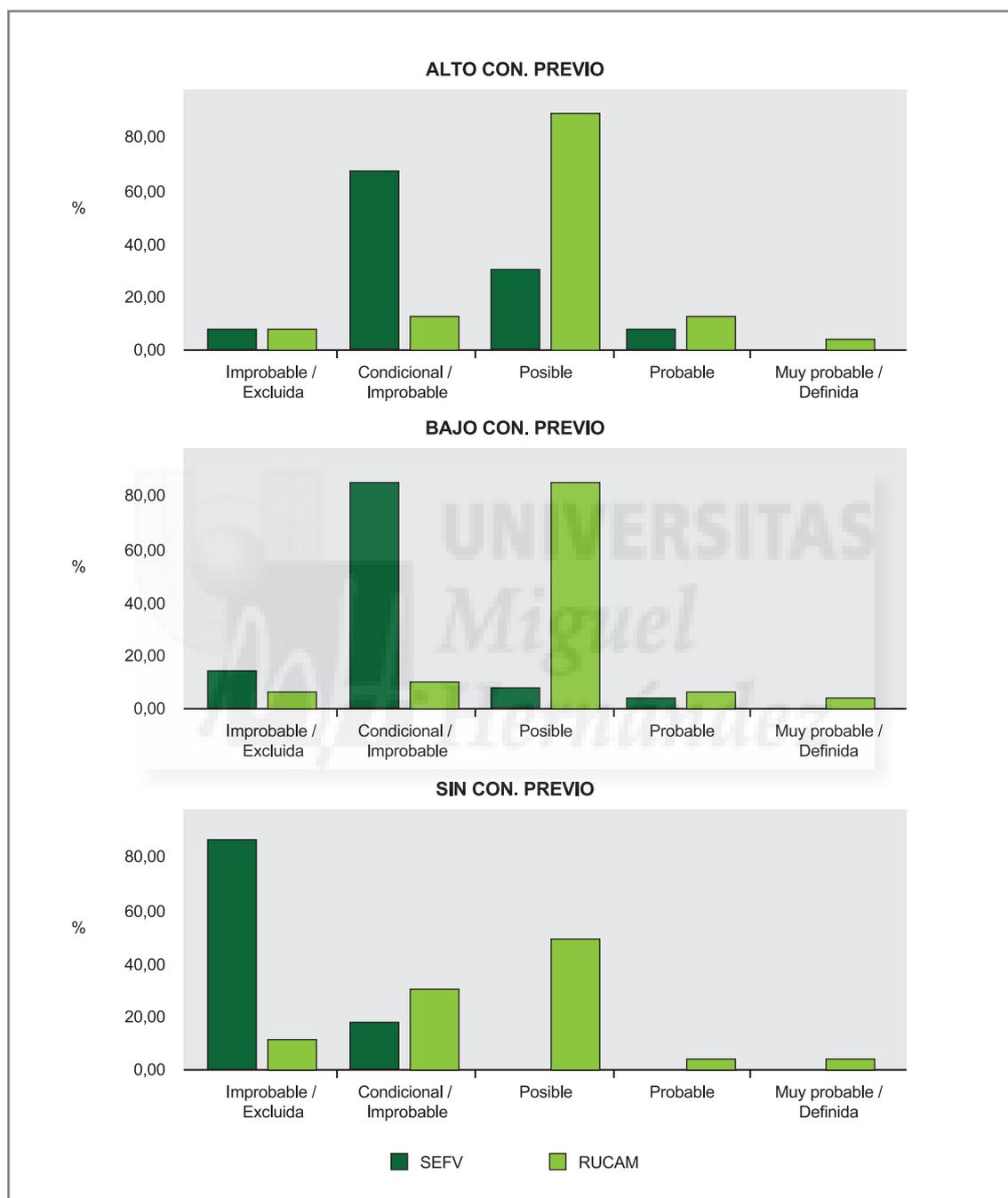
PACIENTES CON ALT>3 x LSN		
Categoría SEFV	Diagnóstico	N
IMPROBABLE	Alcohol	5
	Sustancias de abuso	6
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0
CONDICIONAL	Alcohol	3
	Sustancias de abuso	3
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	9

Tabla 28.-La tabla muestra los diagnósticos previos registrados para los pacientes que sufrieron alteraciones moderadas-severas de la función hepática según la categoría de probabilidad asignada a cada paciente tras la aplicación del algoritmo del SEFV.
Fuente: Elaboración propia.

PACIENTES CON ALT>3 x LSN		
Categoría RUCAM	Diagnóstico	N
IMPROBABLE	Alcohol	2
	Sustancias de abuso	2
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0
POSIBLE	Alcohol	8
	Sustancias de abuso	9
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	5
	Otras	5
PROBABLE	Alcohol	2
	Sustancias de abuso	2
	Hepatitis aguda	0
	Hepatitis o enfermedad hepática crónica	0
	Otras	0

Tabla 29.-La tabla muestra los diagnósticos previos registrados para los pacientes que sufrieron alteraciones moderadas-severas de la función hepática según la categoría de probabilidad asignada a cada paciente tras la aplicación de la regla de la RUCAM.
Fuente: Elaboración propia.

4.5.2.3.- Conocimiento previo



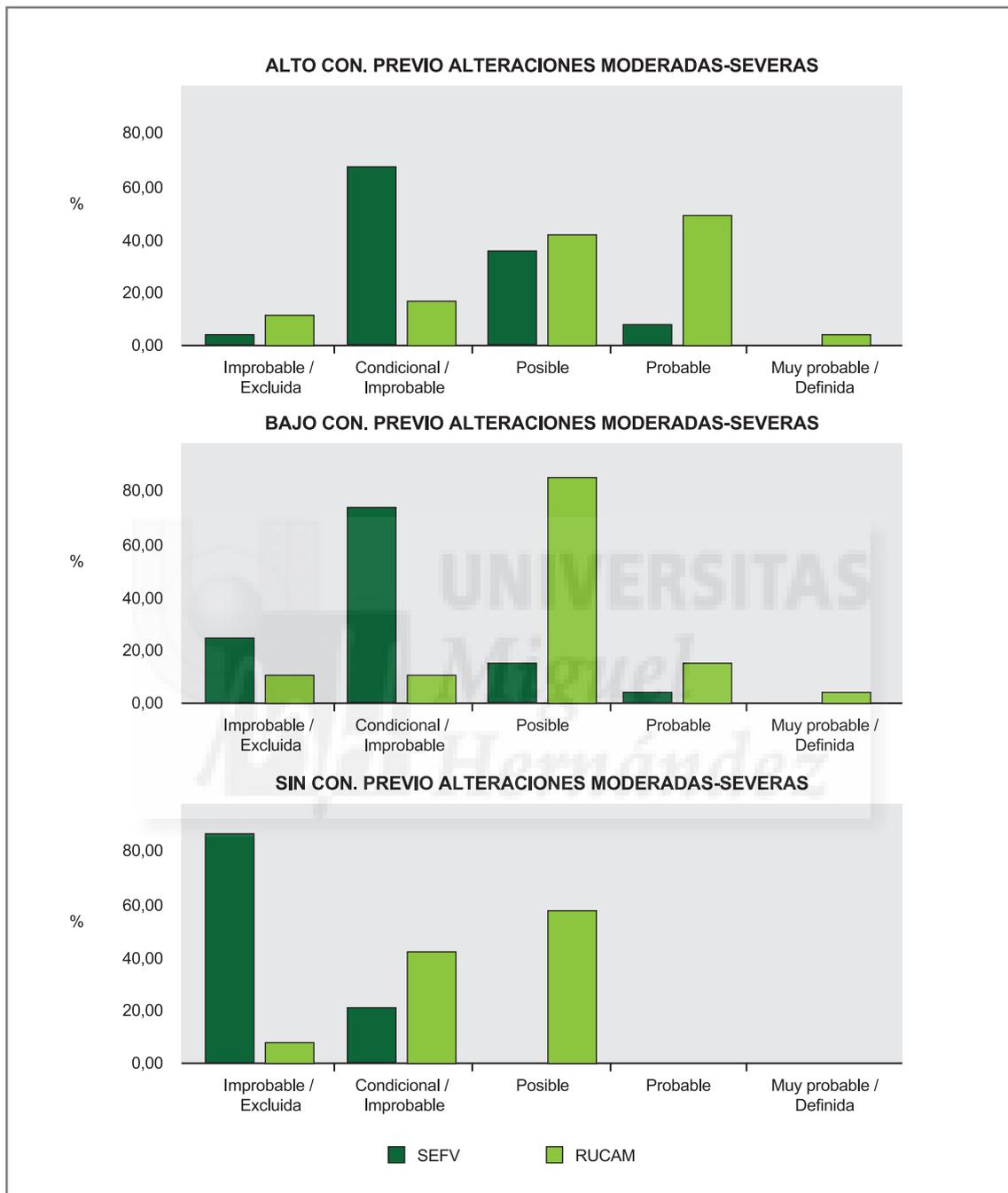
Gráfica 5.- La gráfica ilustra la clasificación por categorías de probabilidad según el algoritmo del SEFV y la regla de la RUCAM de los principios activos registrados para la población de estudio en función del conocimiento previo al estudio disponible para cada uno de ellos.
Fuente: Elaboración propia.

La mayoría de los principios activos clasificados como “improbables” por el SEFV no disponían de conocimiento previo de alteración hepática (82,68%) y, los casos “condicionales” correspondieron mayoritariamente a principios activos con conocimiento previo “bajo” (80,18%). Los principios activos para los que el conocimiento previo fue “alto”, se clasificaron más como “posibles” o “probables”, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Sin embargo, atendiendo a los resultados obtenidos de la aplicación de la regla RUCAM, la mayor parte de los principios activos, independientemente del conocimiento previo disponible para cada uno de ellos, se clasificaron como “posibles”.

Los resultados fueron similares cuando se aplicó el algoritmo del SEFV en los pacientes para los que se registró una alteración moderada-severa ($>3x$ LSN).

En el caso de la RUCAM aplicado a los pacientes que experimentaron alteraciones de ALT moderadas-severas ($3x$ ULN) se observaron resultados similares que para la población que experimentó alteraciones leves de la función hepática. A pesar de no ser estadísticamente significativa, la única diferencia reside en la categoría de probabilidad asignada a los principios activos con conocimiento previo “alto”, que se clasificaron mayoritariamente como “probables”.



Gráfica 6.- La gráfica ilustra la clasificación por categorías de probabilidad según el algoritmo del SEFV y la regla de la RUCAM de los principios activos registrados para la población de estudio que experimentó alteraciones moderadas-severas de ALT en función del conocimiento previo al estudio disponible para cada uno de ellos.
Fuente: Elaboración propia.



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández



5.- DISCUSIÓN



5.- Discusión

Las reglas y consensos internacionales que evalúan la posibilidad de que un fármaco cause una lesión hepática no consideran los casos de pacientes que se presentan con alteraciones analíticas hepáticas leves caracterizadas por elevaciones de las cifras plasmáticas de la enzima ALT inferiores a 3 veces el LSN (121) (122). Curiosamente, en atención primaria, que es el medio donde se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones hepáticas causadas por fármacos, se observa que la magnitud de la alteración es leve en la mayoría de los casos. En concreto, las elevaciones leves de las cifras de ALT aparecen con una frecuencia que es 20 veces superior a la de los casos que requirieron hospitalización (17).

Las razones que suelen esgrimirse para no considerar relevantes las alteraciones leves o por debajo de 3 veces el LSN de la ALT son varias.

La primera de ellas es que en individuos sanos pueden existir pequeñas alteraciones de los valores de ALT causadas por cualquier pequeña lesión o proceso inflamatorio a nivel hepático con escasa repercusión clínica, por lo que diversos autores han considerado que desde un punto de vista clínico las cifras de ALT inferiores a 300 UI/l deberían considerarse inespecíficas (121).

En segundo lugar, es importante recordar que el límite superior de normalidad (LSN) tomado como referencia para determinar la normalidad o anormalidad de la ALT sérica varía en cada laboratorio, normalmente entre 10 y 40 UI/l (121). Este rango de valores se estableció en los años 50, de forma similar a otros parámetros analíticos, a partir de la media y desviación estándar de las cifras de ALT medidas en un grupo de individuos teóricamente sanos (121). Siguiendo esta metodología los distintos laboratorios pueden ajustar el rango a sus poblaciones. En los últimos años han surgido estudios que sugieren la necesidad de considerar en el cálculo de estos límites la influencia de parámetros como el índice de masa corporal, el sexo o indicadores de metabolismo anormal de carbohidratos o lípidos (123). En nuestro trabajo, los laboratorios que realizaron la evaluación de la función hepática durante el período de estudio trabajaron con 3 rangos diferentes de normalidad de las cifras de ALT: 9-52, 21-72, 2-40 UI/l. Con el fin de analizar la población como conjunto, unificamos los diferentes criterios estableciendo el LSN en 35 UI/l, un límite establecido en distintos trabajos y consensos (113).

Por último, la variabilidad de la técnica analítica usada para la determinación de las cifras de ALT sérica influye en la amplitud del rango de valores normales de forma que la elección

de un límite superior de normalidad más alto garantiza una mayor especificidad a expensas de una menor sensibilidad para detectar casos sin relevancia clínica lo que facilita el proceso diagnóstico de la lesión hepática.

Al no considerarse las alteraciones de las cifras de ALT menores a 3 veces el LSN de interés clínico, no suelen registrarse ni realizarse un seguimiento adecuado de las mismas y en consecuencia es muy poco lo que se conoce de éstas y de sus posibles causas (33). Esta falta de información también se aplica a las posibles alteraciones de las enzimas hepáticas originadas por fármacos y por tanto se desconoce su incidencia, su relevancia clínica y sus implicaciones pronósticas.

En nuestro estudio identificamos un total de 447 pacientes atendidos en atención primaria que habían recibido tratamiento farmacológico y mostraron valores de ALT por encima del LSN (población de estudio), de los cuales 412 (92,17%) mostraron alteraciones comprendidas entre el LSN y 3 veces el LSN para ALT. Este dato nos muestra que la situación más frecuente a la que se enfrenta un médico en el entorno de atención primaria cuando decide determinar las concentraciones de enzimas hepáticas es la de un paciente con alteraciones leves entre el LSN y 3 veces dicho límite, precisamente el escenario del que menos información dispone-mos en el momento actual. Se podría pensar que este hecho carece de trascendencia ya que se trataría de lesiones mínimas o incluso de no lesiones y de hecho en el 90% de los casos de alteraciones leves de ALT no se solicitaron nuevas analíticas de confirmación y/o de seguimiento de la alteración detectada indicando que los médicos consideraron estas alteraciones sin relevancia y que no precisaban mayor estudio. Sin embargo, entre los 45 pacientes (10% de la población de estudio) para los que sí se registraron analíticas de seguimiento se detectaron 6 casos (13,33% de los 45 pacientes para los que se registraron analíticas de seguimiento) que evolucionaron hacia una alteración hepática moderada-grave lo que sugiere que puede existir un grupo de pacientes en los que una mínima alteración en las cifras de ALT puede ser una señal temprana de una alteración más grave que está en desarrollo. En 5 de los 6 casos se detectó patología hepática previa o que se desarrolló durante el período de estudio.

Desconocemos la evolución de las alteraciones en el 90% restante de la población de estudio y no podemos descartar que en algunos de estos casos se haya desarrollado una lesión de mayor gravedad. Tampoco conocemos si muchas de estas alteraciones corresponden a casos asintomáticos de hepatitis virales que a la vista de los datos quedarían sin diagnosticar. No existen en la actualidad criterios claros para establecer los casos de alteraciones analíticas hepáticas leves en los que debe hacerse un seguimiento aparte del grado de sospecha clínica del médico. Sin duda, sería de utilidad describir las características clínicas, analíticas y farmacológicas de los

casos que pueden evolucionar a lesiones más graves con objeto de tomar las medidas necesarias para evitar el desarrollo de una lesión importante (por ejemplo la retirada de un posible fármaco causante de la lesión).

Se han publicado dos trabajos previos que llevaron a cabo un análisis de la frecuencia de aparición de alteraciones analíticas hepáticas en pacientes extrahospitalarios, de las características de estos pacientes y de su posible asociación con el consumo de fármacos y otras etiologías. En la tabla 30 se detallan los principales aspectos de la metodología empleada en estos dos estudios y se comparan con el que hemos desarrollado en la Comunidad Valenciana y cuyos resultados se recogen en la presente tesis.

	Comunidad Valenciana (España)	Massachussets (EEUU)	Nevers (Francia)
Duración	18 meses	12 meses	36 meses
Grado alteración	> 1 x LSN ALT	> 2 x LSN ALT	> 2 x LSN ALT
Tiempo de latencia entre la toma del fármaco y la alteración	120 días	No	60 días
Causas de alteración hepática analizadas	Fármacos	Cualquier causa	Fármacos
Origen de los datos	Registros electrónicos	Registros electrónicos	Registros manuales
Diseño del estudio	Casos y controles retrospectivos	Casos y controles retrospectivos	Casos y controles prospectivos

Tabla 30.- Tabla resumen de las diferencias en planteamiento de los estudios realizados en Massachussets, Nevers y Comunidad Valenciana.
Fuente: Elaboración propia.

Los tres estudios tienen un diseño de casos y controles y los tres presentan sesgos o limitaciones que en su gran mayoría son inherentes a su diseño:

- 1.- Sesgo de selección. En los tres estudios la decisión de solicitar la determinación de las cifras de ALT la realiza el médico, basándose en la clínica, por lo que la inclusión de los pacientes dependió específicamente del criterio del médico. Según la literatura disponible, la identificación de lesiones hepáticas durante la edad adulta es difícil debido a que sólo un 60% de pacientes que las sufren manifiestan síntomas (124), mientras que el 40% restante permanece asintomático y se diagnostica de forma fortuita (33).
- 2.- Sesgo de información. Este tipo de estudios utiliza la información disponible de cada caso en las historias clínicas y en los registros de laboratorios y cuando los datos se

recogen de forma retrospectiva como es el caso del estudio en la Comunidad Valenciana y del realizado en Massachusetts no es posible obtener información adicional a la existente en dichos registros por interesante que ésta información pudiera ser. Tan sólo el estudio realizado en Nevers en el que la información se recogió de forma prospectiva pudo controlar hasta cierto punto este sesgo en la medida que se podía contactar con los pacientes y sus médicos y recabar información adicional.

- 3.- En cuanto a los fármacos tomados por los pacientes y que pudieran asociarse temporalmente con la aparición de las elevaciones de las cifras de ALT, en nuestro estudio se estableció como momento del inicio del tratamiento la fecha de prescripción al igual que en el estudio realizado en Nevers mientras que en el estudio desarrollado en Massachusetts se consideró la fecha de dispensación. En principio la fecha de dispensación es más próxima a la fecha real de inicio del tratamiento por parte del paciente pero no pudimos utilizarla en nuestro estudio ya que la información disponible en los sistemas informatizados usados era no la fecha de dispensación sino la fecha en que la oficina de farmacia facturó la receta, siendo el plazo legal para facturar en la Comunidad Valenciana de 3 meses desde el momento de la prescripción.
- 4.- La delimitación de un período temporal para la realización del estudio, implica siempre pérdidas de pacientes en los límites del período considerado.

A pesar de las diferencias metodológicas y de tratarse de tres poblaciones distintas, los tres estudios identifican frecuencias muy parecidas de aparición de alteraciones de la función hepática asociadas al consumo de fármacos definidas como tales porque el paciente tomaba o había tomado los fármacos con una secuencia temporal compatible con el desarrollo de la alteración y puesto que no se identificó otra causa de lesión hepática. De hecho, la frecuencia anual de estas alteraciones en la Comunidad Valenciana fue de 14,41/100 000 habitantes y en la región francesa de Nevers fue de 13,9/100 000 habitantes (19).

Estas cifras son como mínimo 14 veces mayor que las obtenidas por notificación espontánea por las autoridades sanitarias, calculada en 1/10.000 a 1/100.000 habitantes año, diferencia explicable por la infranotificación habitual en estos sistemas y a que sólo las alteraciones de ALT graves se notifican (10) (122).

En nuestro estudio, de los 14 casos/100 000 habitantes/año de elevaciones de ALT identificadas apenas 1,12 casos/100 000 habitantes/año correspondieron a alteraciones graves. Debido a las limitaciones de la información existente en las historias clínicas de atención primaria de los pacientes con cuadros graves que ingresan o son atendidos en servicios hospitalarios es-

pecializados no ha sido posible caracterizar la evolución clínica de este 7,8% de pacientes, no siendo posible la comparación de estos datos con otros estudios que valoran alteraciones que dan lugar a ingreso hospitalario o fallecimiento (en 2006 Navarro y colaboradores la cifraron en un 18%) (122).

La cifra restante de 13,23 pacientes/100 000 habitantes/año que mostraron alteraciones leves-moderadas de la función hepática asociadas al consumo de fármacos en nuestro estudio (92,17% de la población total) también se asemeja a los valores notificados por estudios anteriores que cifraron la frecuencia de aparición de este tipo de alteraciones en 11,48 pacientes/100 000 habitantes cada año (19) (122).

En los pacientes con elevaciones leves de ALT, y a diferencia de datos de estudios previos realizados en pacientes con alteraciones graves que encuentran una relación con la edad directamente proporcional al riesgo de desarrollar una reacción adversa (33), se observó que fueron los pacientes con edades comprendidas entre 45 y 64 años los que mostraron una mayor susceptibilidad a experimentar este tipo de alteraciones en relación con el consumo de fármacos. Dado que ningún otro diagnóstico o factor analizado potencialmente relacionado con el desarrollo de estas alteraciones distinto de la exposición a fármacos fue significativamente diferente en este grupo de edad comparado con los otros grupos de edad considerados, esto sugiere la necesidad de realizar estudios sobre la influencia de la edad en la aparición de lesiones hepáticas asociadas a fármacos según la gravedad.

De hecho, ninguno de los otros factores de riesgo analizados en este estudio (sexo, consumo de alcohol, tabaco u otras drogas de abuso, patología concomitante) se presentó con mayor frecuencia en los casos de alteraciones de la ALT comparados con la población control, siendo la frecuencia de prescripción el único factor diferencial entre poblaciones.

Este grupo de fármacos incluía distintos principios activos con indicaciones terapéuticas muy variadas (antibióticos, antidepresivos o antihipertensivos). Para todos ellos, excepto en el caso de la mupirocina, existe en la literatura información suficiente sugestiva de potencial toxicidad hepática. Sin embargo, el seguimiento a los pacientes no fue la práctica habitual por parte del médico de familia y tampoco se registró en la historia clínica si los tratamientos fueron retirados.

Cuando se analiza al grupo de pacientes con alteraciones leves de la ALT se observa que tres principios activos (diazepam, ezetimiba y levotiroxina) se habían usado con una frecuencia significativamente mayor a la observada entre los controles, a dosis terapéuticas y sin ningún

rasgo diferencial en la evolución o duración del tratamiento. Para estos fármacos existe información procedente de experimentación animal y de estudios clínicos que sugiere un potencial hepatotóxico (116) (115) (117). Sin embargo, no se han publicado hasta el momento datos procedentes de estudios farmacoepidemiológicos ni hay evidencias de casos o series de casos que sugieran la posibilidad de un efecto hepatotóxico de estos fármacos entre los pacientes atendidos en atención primaria. Por tanto, sería necesario desarrollar estudios clínicos que confirmaran esta asociación.

Por otra parte, ninguno de los métodos de asignación de causalidad disponibles en la actualidad y que se han usado en este trabajo se han diseñado específicamente para evaluar alteraciones hepáticas leves. Los algoritmos del SEFV y de Naranjo fueron diseñados para ser aplicados ante cualquier tipo de reacción adversa por lo que no consideran rasgos y características típicas de las alteraciones de la función hepática, y el algoritmo o regla de la RUCAM, fue diseñado específicamente para pacientes que sufren alteraciones hepáticas graves (>3 x LSN), y no se conoce su rendimiento al aplicarlo a pacientes que experimentan alteraciones de menor magnitud. En cualquier caso y al no disponer de herramientas de asignación de causalidad validadas en la mayoría de la población considerada en nuestro estudio aplicamos los tres algoritmos anteriormente citados y en el curso de dicha aplicación pudimos observar los siguientes problemas y limitaciones:

- Al aplicar el apartado de “conocimiento previo” con cualquiera de los métodos se pudo constatar la existencia de importantes limitaciones en la información publicada. El conocimiento previo del potencial hepatotóxico de un fármaco se obtiene de los ensayos clínicos realizados con dicho fármaco durante el período pre-comercialización y sobre todo de los casos aislados y series de casos publicados en la literatura una vez el fármaco está comercializado (125). En cuanto a la información procedente de ensayos clínicos se basa en poblaciones escogidas con unos criterios de selección muy restrictivos y que son seguidos de forma muy estrecha lo que se traduce en unas incidencias de alteraciones hepáticas inferiores a las que pueden verse posteriormente cuando el fármaco se aplica a poblaciones distintas y menos controladas. De hecho hasta el momento no se ha demostrado que las elevaciones en los niveles de ALT detectadas en los ensayos clínicos pre-comercialización desencadenen sistemáticamente consecuencias clínicas de relevancia para los pacientes, por lo que la utilidad de este parámetro para estimar la aparición de casos de hepatotoxicidad ha sido objeto de debate (125) (126) (127). Y en cuanto a los casos publicados, el problema surge del hecho de que se tiende a publicar los casos graves y por tanto la información publicada es aplicable exclusi-

vamente a esta población. Por otro lado, el número de casos publicados, incluso para principios activos de hepatotoxicidad conocida, es en general escaso.

- Cuando valoramos la existencia de “causas alternativas” o “causas no farmacológicas” se encontraron importantes limitaciones derivadas del hecho de que la información clínica y analítica existente era dependiente de la sospecha clínica del médico que atendía al paciente y de la importancia que el mismo daba a las alteraciones de ALT como señal identificadora de un posible cuadro patológico. No era extraño como anteriormente se ha indicado que el médico decidiera que no era necesario estudio adicional alguno al valorar las alteraciones como sin significado ni repercusión clínica.
- No fue posible en ninguno de los algoritmos la aplicación de dos de los ítems, concretamente la “retirada del fármaco” y la “reexposición al tratamiento” ya que no se planteó por parte de los médicos en estos pacientes o si se planteó no se recogió dicha información como tal en la historia clínica.

En parte como consecuencia de estas limitaciones y sesgos y en parte por la no adecuación de las herramientas a la población estudiada se apreció la existencia de importantes discordancias entre las escalas a la hora de establecer la causalidad. Un ejemplo son los casos de pacientes tratados con diazepam, levotiroxina y ezetimiba en la población de pacientes con alteraciones leves de la ALT, para los que el SEFV clasificó la probabilidad de que fueran la causa de la aparición de la lesión hepática como “condicional”, mientras que la RUCAM calificó esta probabilidad como “posible”. Esto podría explicarse en el diseño de ambas herramientas, ya que el algoritmo del SEFV se creó como herramienta más específicamente dirigida al diagnóstico y, el algoritmo de la RUCAM con el fin de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de lesiones hepáticas por fármacos. La repetición de estas diferencias en la clasificación de la probabilidad con la mayoría de principios activos evaluados cuestiona la validez de estas herramientas en este tipo de alteraciones y refleja la necesidad de desarrollar nuevas herramientas clínicas sensibles y específicas para evaluar la causalidad en casos de alteraciones leves de la función hepática. Estas herramientas exigirían una validación mediante estudios en gran número de pacientes de Atención Primaria en los que se llevara a cabo un protocolo exhaustivo de exclusión de otras posibles causas de lesión y se detectaran todas las re-exposiciones accidentales al fármaco. En la actualidad se están desarrollando métodos alternativos de diagnóstico de lesiones hepáticas, como los basados en el método bayesiano, con resultados iniciales positivos (92) pero todavía pendientes de validación.



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández



6.- CONCLUSIONES



6.- Conclusiones

Los resultados obtenidos de este estudio nos llevan a concluir que:

- 1- En nuestro medio son frecuentes las alteraciones analíticas hepáticas leves-moderadas en consumidores de fármacos. Raramente, estas alteraciones son estudiadas y/o seguidas en el tiempo.
- 2.- La exposición a los principios activos ezetimiba, levotiroxina y diazepam es significativamente mayor en los pacientes con alteraciones analíticas hepáticas leves que en aquellos sin alteraciones.
- 3 - Los principios activos cuya exposición es significativamente mayor en los pacientes con alteraciones analíticas hepáticas moderadas-severas son lercandipino, mupirocina y venlafaxina, diferentes a los consumidos por los pacientes con alteraciones leves.
- 4.- El 13,33% de los pacientes con una alteración analítica hepática leve para los que se realiza seguimiento evolucionan a una lesión más grave, indicando que no todas estas alteraciones son inocuas.
- 5.- Los algoritmos empleados en la actualidad para evaluar la causalidad farmacológica de una lesión hepática (SEFV, Naranjo y RUCAM) son difíciles de aplicar y arrojan resultados diferentes. Es necesario desarrollar nuevas herramientas clínicas específicas para evaluar la causalidad en casos de alteraciones leves de la función hepática.





7.- BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

7.- Bibliografía

1. Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Safety*. 1993; 9: p. 441-9.
2. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 1999.
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Seminars in Liver Disease*. 1986; 6: p. 97-106.
4. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Archives of Internal Medicine*. 1974; 134(2): p. 219-223.
5. Dossing M, Andreasen PB. Drug-induced liver disease in Denmark. An analysis of 572 cases of hepatotoxicity reported to the Danish Board of Adverse Reactions to Drugs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1982; 17(12): p. 205-211.
6. García-Rodríguez LA, Pérez-Guthan S, Walker AM, Lueck L. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *British Medical Journal*. 1992; 305: p. 1865-1868.
7. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *The AAPS Journal*. 2006; 8(1): p. Article 6.
8. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Medical Clinics of North America*. 1989; 73(4): p. 775-792.
9. Bakke OM. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 58: p. 108-117.
10. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(5): p. 474-485.
11. Andrade RJ, Lucena MI, Garcia-Cortes M. Utilidad de los registros de hepatotoxicidad por fármacos. *Gastroenterology and Hepatology*. 2001; 24: p. 250-255.

12. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, Martin DC, et al. Prevalence of Chronic liver disease in the general population of north Italy-the Dionysos study. *hepatology*. 1994; 20: p. 1442-1449.
13. Rothenberg RB, Koplan JP. Chronic disease in the 1990s. *Annual Review of Public Health*. 1990; 11: p. 267-296.
14. Fatatsuka M, Kitano T, Nagano M. An epidemiological study with risk analysis of liver disease in the general population living in a methyl mercury polluted area. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1992; 46: p. 237-240.
15. Sorensen HT, Moller-Petersen JF, Felding P, Andreasen C, Nielsen JO. Epidemiology of abnormal liver function tests in general practice in a defined population in Denmark. *Danish Medical Bulletin*. 1991; 38: p. 420-422.
16. Carson JL, Strom , Duff A, Gupta A, Shaw M, Das K. The feasibility of studying drug-induced acute hepatitis with use of Medicaid data. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1992; 52: p. 214-219.
17. Almdal TP, Sorensen TIA. Danish association for the Study of the Liver. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalized registry data. *Hepatology*. 1991; 3: p. 650-655.
18. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *Journal of Internal Medicine*. 1992; 232(2): p. 133-138.
19. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a french population-based study. *Hepatology*. 2002; 36(2): p. 451-455.
20. Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *Journal of Hepatology*. 1997;(supplement 2): p. 26-36.
21. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders. Implications for drug development and regulation. *Drug Safety*. 2001; 24 (7): 483-490.
22. Farrel OC. Drug-induced liver disease Londres: Churchill Livingstone; 1994.

23. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zeland: 21 years experience. *New Zeland Medical Journal*. 1996; 109(1028): p. 315-319.
24. Rossi AC, Knapp DE, Anello C, O'Neill RT, Graham CF, Mendelis PS. Discovery of Adverse drug Reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *Journal of the American Medical Association*. 1983; 249(16): p. 2226-2228.
25. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *British Medical Journal*. 1999; 319: p. 1541.
26. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters J. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 2002; 65: p. 166-176.
27. Weinshilboum R. Inheritance and drug-response. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348: p. 529-537.
28. Yun CH, Okerholm RA, Guengerich FP. Oxidation of the antihistamine drug terfenadine in human liver microsomes: role of cytochrome P-450 3A(4) in N-dealkylation and C-hydroxylation. *Drug Metabolism and Disposition*. 1993; 21: p. 403-409.
29. Beaune P, Dansette PM, Mansury D. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987; 84: p. 551-555.
30. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends in Molecular Medicine*. 2001; 7: p. 314-319.
31. DeLeve L, Kaplowitz N. Prevention and therapy of drug-induced hepatic injury. In Wolfe MM. *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: Saunders, Harcourt Brace & company; 2000. p. 334-348.
32. Wilson K. Sex-related differences in drug position in man. *Clinical Pharmacokinetics*. 1984; 9: p. 189-202.
33. Duh MS, Walter AM, Kronlund KH. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central massachussets. *Pharmacolepidemiology and drug safety*. 1999; 8: p. 275-283.

34. Stock JGL, Strunin L. Unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology*. 1985; 63: p. 424.
35. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995; 22: p. 280.
36. Schiffer MA. Fatty liver associated with administration of tetracycline in pregnant and non-pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1966; 96: p. 326.
37. Rodman JS, Deutsch DJ, Gutman SI. Methyldopa hepatitis: a report of six cases and review of the literature. *American Journal of Medicine*. 1976; 60: p. 941.
38. Farrell GC. Drug-induced liver disease Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
39. Larrey D, Vital T, Babany G. Hepatitis associated with amoxicilin-clavulanic acid combination. Report of 15 cases. *Gut*. 1992; 33: p. 368.
40. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P. Co-amoxiclav jaundice: Clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000; 47: p. 717.
41. Teoh NC, Farrell GC. Liver disease caused by drugs. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Gastrointestinal and liver disease, pathophysiology/diagnosis/management*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1807-1852.
42. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology*. 1975; 69: p. 289.
43. Aithal PG, Day C. The natural history of histologically proved drug-induced liver disease. *Gut*. 1999; 44: p. 731.
44. Zapater P, Moreu R, Horga JF. The diagnosis of drug-induced liver disease. *Current Clinical Pharmacology*. 2006; 1: p. 207-216.
45. Hurwitz ES, Barret MJ, Bregman D. Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. *Journal of the American Medical Association*. 1987; 257: p. 1905.
46. Belay D, Bresse JS, Holaman RC. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340: p. 1377.

47. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *Journal of hepatology*. 1997; 26(supplement 2): p. 12.
48. Ma M, Woo MH, McLeod HL. Genetic basis of drug-metabolism. *American Journal of Health-System Pharmacists*. 2002; 59: p. 2061-2069.
49. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatitis fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*. 1996; 46: p. 465.
50. Leevy CM, Cherrick GR, Davidson CS. Observations of norethandrolone-induced abnormalities in plasma decay of sulfobromophthalein and indocyanine green. *Journal of Clinical Investigation*. 1963; 42: p. 404.
51. Bonfati P, Landonio S, Ricci E, Martinelli C, Fortuna P, Faggion I. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune deficiency Syndrome*. 2001; 27(3): p. 316-318.
52. Wong WM, Wu PC, Yuen MF. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000; 31: p. 201.
53. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus. *Journal of the American Medical Association*. 2000; 283: p. 74.
54. Riley TR3, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. *American Journal of Gastroenterology*. 1998; 93: p. 1563.
55. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CI. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10 year follow-up. *Hepatology*. 1999; 29: p. 1893.
56. Pu YS, Liu CM, Kao JH. Antiandrogen hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *European Urology*. 1999; 36: p. 293.
57. Seino H, Dohi S, Aiyoshi Y, Mizutani T, Nakamura K, Naito H. Postoperative hepatic dysfunction alter halothane or enflurane anesthesia in patients with hyperthyroidism. *Anesthesiology*. 1986; 64: p. 122-125.
58. Brown BR. Halogenated analgesics and hepatotoxicity. *South African medical Journal*. 1981; 59: p. 422-424.

59. Lewis JH. Liver disease caused by anesthetics, toxins and herbal preparations. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and liver disease. pathophysiology/diagnosis/management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1853-1868.
60. Withcomb DC, Block G. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *Journal of the American Medical Association*. 1994; 272: p. 1845.
61. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroducing of therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1996; 22: p. 211.
62. Frank AK, Binkin NJ, Snider DEJ. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Reports*. 1989; 104: p. 151.
63. Teoh NC, Farrell G. Liver disease caused by drugs. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and liver disease, pathophysiology/diagnosis/management. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1807-1852.
64. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal medicine*. 1984; 100: p. 495.
65. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse events reevaluated in the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002; 51: p. 536.
66. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chemical Research in Toxicology*. 2001; 14: p. 611-650.
67. Moss AJ. The QT interval and torsades de pointes. *Drug Safety*. 1999; Supplement 1: p. 5-10.
68. Lewis JF, Schiff E. Methotrexate-induced chronic liver injuries: guidelines for detection and prevention. The AGC Committee on FDA-related matters. *American Journal of Gastroenterology*. 1988; 83: p. 1337.
69. Kopanoff DE, Snider DE, Caras CJ. Isoniazid related hepatitis: a public health service cooperative surveillance study. *American Review of Respiratory Disease*. 1978; 117: p. 991.

70. Takagi T, Ishii H, Takahashi H. Potentiation of halothane hepatotoxicity by chronic ethanol administration in rat: an animal model of halothane hepatitis. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 1983; 18(Supplement 1): p. 461.
71. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of a therapeutic misadventure. *Hepatology*. 1995; 22: p. 767-774.
72. Strubelt O. Ethanol potentiation of liver injury. *Advances in Pharmacotherapy*. 1982; 5: p. 55.
73. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clinical Experience Research*. 1986; 10: p. 3.
74. Plaa GL. Toxic responses of the liver. In Amdur MD, Doull J, Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 4th ed. New York: MacMillan; 1991. p. 334-353.
75. Smith DW, Cullity GJ, Silberstein EP. Fatal hepatic necrosis associated with multiple anticonvulsant therapy. *Australia and New Zealand Journal of Medicine*. 1988; 18: p. 575.
76. Perez Gutthán S, García Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology*. 1993; 4: p. 496.
77. Corsini A, Ganey P, Ju C, Kaplowitz N, Pessayre D, Roth R, et al. Current challenges and controversies in drug-induced liver injury. *Drug Safety*. 2012; 12: p. 1099-1117.
78. Pratt DS, Kaplan MM. Estudio de la función hepática. In Kasper , Braunwald , Fauci , Hauser , Longo , Jameson , et al. *Principios de medicina interna*. 16th ed. Nueva York: Mc Graw Hill; 2006. p. 1998-2001.
79. Marrer E, Dieterle F. Impact of biomarker development on drug safety assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2010; 243(2): p. 167-179.
80. Rosenzweig P, Miget N, Brohier S. Transaminase elevation on placebo during phase I trials: prevalence and significance. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 48: p. 19-23.
81. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of Hepatology*. 1990; 11(2): p. 272-276.

82. Hunt CM, Papay JI, Edwards RI. Monitoring liver safety in drug development: the GSK experience. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2007; 49(2): p. 90-100.
83. Ahmed A, Keeffe EB. Liver chemistry and function tests. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed.: Saunders Elsevier; 2006. p. 1575-1587.
84. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2000; 4: p. 73-96.
85. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 89(6): p. 806-815.
86. Navarro V. Food and Drug Administration. [Online].; 2005 [cited 2011 Septiembre 20. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/./ucm080365.ppt>.
87. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicologic Pathology*. 2005; 33(1): p. 1-5.
88. Antoine DJ, Mercer AE, Williams DP. Mechanism-based bioanalysis and biomarkers for hepatic chemical stress. *Xenobiotics*. 2009; 39(8): p. 565-577.
89. Amacher DE, Adler R, Herath A. Use of proteomic methods to identify serum biomarkers associated with rat liver toxicity or hypertrophy. *Clinical Chemistry*. 2005; 51(10): p. 1796-1803.
90. European Medicines Agency. [Online]. [cited 2011 Septiembre 20. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf.
91. Fielden MR, Nie A, McMillian M. Interlaboratory evaluation of genomic signatures for predicting carcinogenicity in the rat. *Toxicological Sciences*. 2008; 103(1): p. 28-34.
92. Llanos L. Estudio de la utilidad de una herramienta bayesiana para el diagnóstico de las lesiones hepáticas asociadas a fármacos. Elche: Universidad Miguel Hernández; 2011.
93. Starkey LPJ, Dear J, Platt V. Circulating micro-RNAs as potential biomarkers of human drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2011; 54(5): p. 1767-1776.

94. Wang K, Zhang S, Marzollf B. Circulating micro-RNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proceedings of National Academy of Science*. 2009; 106(11): p. 4402-4407.
95. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engele PW. Plasma micro-RNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clinical Chemistry*. 2009; 55(11): p. 1977-1983.
96. Sukata T, Sumida K, Kushida M. Circulating m-RNAs, possible indicators of progress of rat hepatocarcinogenesis from early stages. *Toxicology Letters*. 2011; 200(1-2): p. 46-52.
97. Wolf CR, Smith G. Pharmacogenetics. *British Medical Bulletin*. 1999; 55(2): p. 366-386.
98. Ghany M, Hoofragle JH. Estudio del paciente con enfermedad hepática. In Kasper , Braunwald , Fauci , Hauser , Longo , Jameson , et al. *Principios de medicina interna*. 16th ed.; 2006. p. 1992-1997.
99. Laredo LM. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. Madrid: Universidad Complutense; 1994.
100. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1977; 21: p. 247-254.
101. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 30(239-244): p. 75-78.
102. Blanc S, Luenberger P, Berger JP, Brooke EM, Schelling JL. Judgements of trained observers on adverse drug reactions. ; 25(5).
103. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions: a matter of opinion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1976; 19: p. 489-492.
104. Stricker BHC. In Stricker BHC. *Drug induced hepatic injury*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992.
105. Maria VA, Vitorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997; 26: p. 664-669.

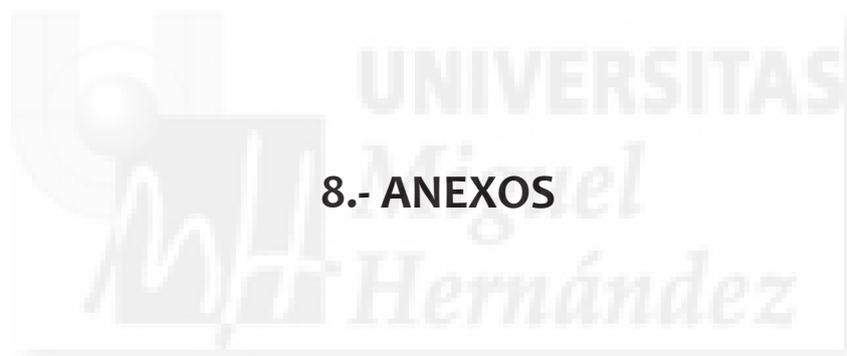
106. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse drug reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusion of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46: p. 1323-1330.
107. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse drug reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment method. case reports with positive rechallenge. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46: p. 1331-1336.
108. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001; 33(1): p. 123-130.
109. Fontana RJ, Seef LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010; 52(2): p. 730-742.
110. Masumoto T, Horiike N, Abe M, Kumaki T, Matsubara H, Akbar SM. Diagnosis of drug-induced liver injury in Japanese cases of drug-induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatology Research*. 2003; 25: p. 1-7.
111. Takikawa H, Takamori Y, Kumagi T, Onji M, Watanabe M, Shibuya A. Assessment of 387 Japanese cases of drug-induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatology Research*. 2003; 27: p. 192-195.
112. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic disease: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *Journal of Hepatology*. 2002; 37(5): p. 592-600.
113. Laposata M. The New England Journal of Medicine, SI conversion guide. In Laposata M. The New England Journal of Medicine, SI conversion guide. Boston: Massachusetts Medical Society; 1992. p. 56-62.
114. Zapater P, Such J, Pérez-Mateo M, Horga JF. A new Poisson and Bayesian-based method to assign risk and causality in patients with suspected hepatic adverse drug reactions. *Drug safety*. 2002; 25(10): p. 735-750.
115. Physician's Desk Reference (PDR); 2007.

116. Physician's Desk Reference (PDR); 2010.
117. Martindale W, Parfitt K. Martindale: the complete drug reference Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
118. Spain VV. Vademecum Internacional. [Online]. Available from: www.vademecum.es.
119. Willy M, Li Z. What is prescription labeling communicating to doctors about hepatotoxic drugs? A study of FDA approved product labeling. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004; 13: p. 201-206.
120. Instituto Nacional de Estadística. [Online]. Available from: www.ine.es/jaxi/tabla.do.
121. Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137(1): p. 49-51.
122. Navarro VJ, Señor JR. Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354: p. 731-739.
123. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137: p. 1-9.
124. Dufor MC, Stinson FS, Fe Caces M. Trends in cirrhosis morbidity and mortality: United States 1979-1988. *Seminars in Liver Disease*. 1993; 13: p. 109-125.
125. Llanos L, Moreu R, Ortín T, Peiró A, Pascual S, Bellot P, et al. The existence of a relationship between increased serum alanine aminotransferase levels detected in premarketing clinical trials and postmarketing published hepatotoxicity case reports. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 31: p. 1337-1345.
126. Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Señor JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008; 48: p. 1680-1689.
127. Señor JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests? *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2009; 85: p. 331-334.
128. Smith AC, Berman ML, James R, Harbison RD. Characterization of hyperthyroidism enhancement of halothane-induced hepatotoxicity. *Biochemical Pharmacology*. 1983; 32: p. 3531.

129. Parfitt K. Martindale. the complete drug reference Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
130. Lewis JH. Drug-induced liver disease. Medical Clinics of North America. 2000; 84: p. 1275-1311.
131. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. Seminars on Liver Disease. 2002; 22(2): p. 137-144.
132. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. Seminars in Liver Disease. 2002; 22(2): p. 137-144.
133. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. The AAPS Journal. 2006; 8 (1) Article 6.
134. Almdal TP, Sorensen TIA, Danish Association for the Study of the Liver. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalized registry data. Hepatology. 1991; 3: p. 650-655.
135. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. 1981; 30(2).







8.- ANEXOS



8.- Anexos

Anexo 1: Resultados analíticos de pacientes de la población de estudio para los que se realizó seguimiento

A.-Pacientes que empeoran en analíticas posteriores

	fecha	valor ALT (mg/dl)	x LSN
1089374488582020000	12-may-08	55	1,57
	13-mar-09	63	1,80
1090514881658010000	29-sep-08	38	1,09
	18-dic-08	76	2,17
1095419004236010000	10-oct-08	37	1,06
	07-nov-08	43	1,23
1096371530616020000	30-jul-08	52	1,49
	21-nov-08	90	2,57
1097046726088020000	15-abr-08	81	2,31
	18-ago-08	141	4,03
1097662182285010000	22-abr-08	91	2,60
	10-jun-08	137	3,91
1098257939382020000	09-ene-08	117	3,34
	04-feb-09	130	3,71
1098689990126020000	28-mar-08	101,3	2,89
	21-ene-09	119,1	3,40
1098705140646210000	22-sep-08	47	1,34
	25-nov-08	52	1,49
1102596588451030000	18-ene-08	51	1,46
	29-dic-08	72,4	2,07
1104328655446610000	27-feb-08	44	1,26
	24-sep-08	82	2,34
1105444052379240000	13-mar-08	51	1,46
	12-oct-08	56,3	1,61
	07-nov-08	53,9	1,54
	04-mar-09	37,3	1,07
1108482243383420000	09-abr-08	47	1,34
	20-oct-08	69	1,97
	21-oct-08	92	2,63
	14-nov-08	76	2,17
	26-ene-09	52	1,49
1108721410039820000	07-mar-08	46	1,31
	18-feb-09	55	1,57

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

	fecha	valor ALT (mg/dl)	x LSN
1108728532582820000	27-ago-08	57	1,63
	17-nov-08	104	2,97
1109589580495210000	25-nov-08	541	15,46
	18-dic-08	588	16,80
1109843398554420000	11-jul-08	60	1,71
	13-feb-09	71	2,03
1111821112225620000	25-ago-08	38	1,09
	15-dic-08	61	1,74
1108557065551420000	20-oct-08	69	1,97
	14-nov-08	76	2,17
1110463831520820000	19-ago-08	54	1,54
	17-dic-08	99	2,83
1109679883016410000	26-jun-08	68	1,94
	25-sep-08	81	2,31
1111228815766410000	22-jul-08	38	1,09
	21-oct-08	47	1,34
1109750690790410000	05-feb-08	38	1,09
	12-feb-08	69	1,97
	19-dic-08	65	1,86
1114067258751010000	28-feb-08	49	1,40
	30-sep-08	81	2,31
1110440191156820000	30-may-08	42	1,20
	10-jul-08	47	1,34
1110888724932020000	17-ene-08	113	3,23
	17-mar-08	122	3,49
	16-may-08	63	1,80
1113564500605430000	11-abr-08	47	1,34
	29-ago-08	50	1,43
	14-ene-09	30	0,86
1110195758009620000	25-ago-08	50	1,43
	22-oct-08	63	1,80
1112081664182810000	12-feb-08	42	1,20
	08-may-08	51	1,46
1113804990537820000	06-jun-08	31	0,89
	18-ago-08	60	1,71
	07-sep-08	22	0,63
1109501579619180000	08-abr-08	56	1,60
	25-jun-08	61	1,74
1109681018175410000	07-mar-08	68	1,94
	20-nov-08	93	2,66
	14-abr-09	32	0,91
1111045491444420000	19-ago-08	81	2,31
	08-nov-08	143	4,09
1110872090560020000	02-nov-08	41	1,17

	fecha	valor ALT (mg/dl)	x LSN
	18-nov-08	50	1,43
	26-may-09	31	0,89
1114164874698810000	13-feb-08	48	1,37
	25-ago-08	53	1,51
1113291062074420000	29-oct-08	54,1	1,55
	20-nov-08	57	1,63
1113473923033420000	29-feb-08	43	1,23
	17-jun-08	79,5	2,27
1095667659203020000	08-ene-08	90,1	2,57
	19-nov-08	69	1,97
	03-feb-09	77	2,20
1096463780409020000	25-ene-08	478	13,66
	07-feb-08	26	0,74
	03-jul-08	281	8,03
	02-dic-08	519,1	14,83
	12-dic-08	55	1,57
	05-nov-09	17	0,49
1112361564027010000	15-oct-08	97	2,77
	11-nov-08	147	4,20
	18-feb-09	193	5,51
	16-mar-09	148	4,23

B.- Pacientes que mejoran en analíticas posteriores

	fecha	valor ALT (mg/dl)	x LSN
1101377628470230000	13-ago-08	69	1,97
	12-oct-08	413	11,80
	26-dic-08	55,9	1,60
1114071242548820000	22-sep-08	50	1,43
	12-nov-08	55,8	1,59
	19-ene-09	39,6	1,13
1109670061943420000	14-nov-08	68	1,94
	03-mar-09	26	0,74
1109938474321620000	23-oct-08	71	2,03
	02-sep-09	33	0,94
1096012233793020000	14-mar-08	66	1,89
	29-abr-08	63,1	1,80
	21-ene-09	57	1,63

Anexo 2: Clasificación por algoritmos de todos los principios activos registrados en la población de estudio

A.- SEFV

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACECLOFENACO	15	14	1
ACENOCUMAROL	2	2	0
ACETICO ACIDO	2	0	2
ACETILCISTEINA	11	10	1
ACETILSALICILATO LISINA	1	1	0
ACETILSALICILICO ACIDO	1	1	0
ACICLOVIR	1	1	0
ACIDO CROMOGLICICO	1	1	0
ACIDO FOLICO	3	3	0
ACIDO IBANDRONICO	4	4	0
ALENDRONICO ACIDO	1	1	0
ALFUZOSINA	2	2	0
ALMAGATO	22	22	0
ALPRAZOLAM	5	5	0
AMBROXOL	13	12	1
AMITRIPTILINA	1	1	0
AMOROLFINA	1	1	0
AMOXICILINA	6	4	2
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	3	3	0
ATENOLOL	2	2	0
ATORVASTATINA	2	2	0
AZITROMICINA	3	3	0
BARNIDIPINA	1	1	0
BECLOMETASONA	2	2	0
BECLOMETASONA + CLIOQUINOL	4	4	0
BEMIPARINA	1	1	0
BETAHISTINA	9	9	0
BETAMETASONA	3	1	2
BETAXOLOL	1	1	0
BIOTINA	2	2	0
BISOPROLOL	2	1	1
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
BRIVUDINA (D.O.E.)	1	1	0
BROMAZEPAM	3	1	2

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
BROMURO DE TIOTROPIO (D.O.E)	5	5	0
BUDESONIDA	4	4	0
BUFLOMEDIL CLORHIDRATO	4	4	0
BUPRENORFINA	2	2	0
CABERGOLINA	1	1	0
CALAGUALA	2	2	0
CALCIFEDIOL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	7	7	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	22	21	1
CALCIO FOSFATO + COLECALCIFEROL	2	2	0
CALCIO GLUBIONATO + CALCIO CARBONATO	1	1	0
CALCIO PIDOLATO + COLECALCIFEROL	2	2	0
CALCIPOTRIOL + BETAMETASONA	1	1	0
CALCITONINA	1	1	0
CANDESARTAN	5	4	1
CANDESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	0	1
CAPSAICINA	4	4	0
CAPTOPRIL	1	0	1
CARBENOXOLONA	1	1	0
CARBOCISTEINA	5	4	1
CARBOMERO*	4	4	0
CARMELOSA SODICA*	3	3	0
CARTEOLOL	1	1	0
CARVEDILOL	1	1	0
CEFIXIMA	1	1	0
CEFUROXIMA	5	5	0
CETIRIZINA CLORHIDRATO	5	5	0
CIANOCOBALAMINA	2	2	0
CIANOCOBALAMINA + ACIDO FOLICO	1	1	0
CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO	1	1	0
CICLOPENTOLATO	1	1	0
CICLOPIROX	10	9	1
CILAZAPRIL	1	1	0
CINARIZINA	1	1	0
CINITAPRIDA	3	3	0
CIPROFLOXACINO	1	0	1
CIPROHEPTADINA	2	1	1
CITALOPRAM	4	3	1
CITICOLINA	2	2	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	9	9	0
CLIOQUINOL	2	2	0
CLOBETASOL	4	4	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
CLONAZEPAM	3	3	0
CLONIXINATO DE LISINA	7	7	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	8	8	0
CLOPIDOGREL	1	1	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	4	4	0
CLORTALIDONA	2	1	1
CLOTIAZEPAM	1	1	0
CLOTRIMAZOL	3	3	0
CODEINA	2	1	1
COLCHICINA + DICICLOVERINA	7	7	0
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA	4	4	0
CONDROITINA SULFATO	6	6	0
DEANOL + HEPTAMINOL	3	3	0
DEXCLORFENIRAMINA	1	1	0
DEXIBUPROFENO	1	1	0
DEXKETOPROFENO	3	3	0
DIAZEPAM	5	5	0
DICLOFENACO	2	2	0
DIETILAMINOETIL DEXTRANO CLORHIDRATO	1	1	0
DIGOXINA	3	3	0
DIMEMORFANO FOSFATO	5	5	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	27	25	2
DOBESILATO CALCICO	1	1	0
DOMPERIDONA	4	3	1
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	1	1	0
DOXAZOSINA	4	2	2
DULOXETINA	3	3	0
DUTASTERIDE	1	0	1
EBASTINA	8	7	1
EBASTINA + PSEUDOEDEFDRINA	5	5	0
ELETRIPTAN	1	1	0
ENOXAPARINA	2	1	1
EPINASTINA	2	2	0
EPROSARTAN	1	1	0
ESCITALOPRAM	9	9	0
ESCOPOLAMINA	1	1	0
ESOMEPRAZOL	1	1	0
ESPIRONOLACTONA	1	1	0
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	3	3	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	2	2	0
ESTRIOL	2	2	0
ETIDRONICO ACIDO	1	1	0

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ETILEFRINA	1	1	0
ETOFENAMATO	6	5	1
EXTOS.ANTIADENOMA PROSTATA EN ASOCIACION	2	1	1
FAMCICLOVIR	1	1	0
FENILEFRINA	1	1	0
FENOFIBRATO	1	1	0
FENTANILO	1	0	1
FEPRADINOL	1	0	1
FERROGLICINA	2	2	0
FINASTERIDA	1	1	0
FITOMENADIONA	2	2	0
FLECAINIDA ACETATO	1	1	0
FLUDROCORTISONA + NEOMICINA + POLIMIXINA B	1	1	0
FLUNARIZINA CLORHIDRATO	1	1	0
FLUOCINOLONA	3	2	1
FLUOCINONIDA	2	1	1
FLUOCORTINA BUTILO	2	2	0
FLUOCORTOLONA	1	1	0
FLUOROMETOLONA	1	1	0
FLUOXETINA	2	2	0
FLUTRIMAZOL	1	1	0
FLUVASTATINA	2	2	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	8	8	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	1	1	0
FOSINOPRIL SODICO	1	1	0
FUROSEMIDA	1	1	0
FUSIDICO ACIDO	4	3	1
GALANTAMINA	1	1	0
GEMFIBROZILLO	1	1	0
GINKGO BILOBA EXTO	5	5	0
GLIBENCLAMIDA	1	1	0
GLICLAZIDA	1	0	1
GLIMEPIRIDE	3	3	0
GLISENTIDA	1	0	1
GLUCAGON CLORHIDRATO	1	1	0
GLUCOSAMINA	13	11	2
HALAZEPAM	2	2	0
HIDROCORTISONA	5	5	0
HIDROCORTISONA + OXITETRACICLINA + POLIMIXINA B	2	2	0
HIDROSMINA	4	4	0
HIDROXICLOROQUINA	2	2	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
HIDROXIZINA	1	1	0
HIERRO	2	2	0
HIPROMELOSA	5	5	0
HOMATROPINA	1	1	0
IBUPROFENO	5	5	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
IMOQUIMOD	1	0	1
INDOMETACINA	5	5	0
INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA	3	3	0
INSULINA BIFASICA	1	1	0
INSULINA DETEMIR	1	1	0
INSULINA GLARGINA	5	4	1
INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	1	1	0
INSULINA ISOFANICA	3	3	0
INSULINA LISPRO INTERMEDIA 25:75	4	4	0
IPRATROPIO	2	2	0
IPRATROPIO + SALBUTAMOL	1	1	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	1	1	0
ISOSORBIDA	2	2	0
KETAZOLAM	1	1	0
KETOCONAZOL	1	1	0
KETOPROFENO	1	1	0
KETOROLACO	2	2	0
KETOTIFENO FUMARATO	4	4	0
LACTITOL MONOHIDRATO	2	2	0
LACTULOSA	6	6	0
LATANOPROST	10	9	1
LERCANIDIPINA	3	3	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	8	7	1
LEVODROPROPIZINA	2	2	0
LEVONORGESTREL + ESTRADIOL	1	1	0
LEVOSULPIRIDA	1	1	0
LEVOTIROXINA	4	4	0
LITIO CARBONATO	1	1	0
LOPERAMIDA	5	5	0
LORATADINA	3	3	0
LORAZEPAM	3	2	1
LORMETAZEPAM	1	1	0
MAGALDRATO	3	3	0
MANIPIPINO	2	2	0
MEGESTROL ACETATO	1	1	0
MEPIRAMINA	10	10	0
METAMIZOL	32	31	1

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
METFORMINA	8	7	1
METILPREDNISOLONA	5	5	0
METOCLOPRAMIDA	4	3	1
METOTREXATO	1	1	0
MIANSERINA	1	1	0
MICONAZOL	1	1	0
MICONAZOL + INOSINA + GUANOSINA + VITAMINA F	2	2	0
MIGLITOL	1	1	0
MIRTAZAPINA	2	1	1
MODULOS ESPESANTES	1	1	0
MOLSIDOMINA	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	6	6	0
MUPIROCINA	6	3	3
NAFTIFINA CLORHIDRATO	1	0	1
NEBIVOLOL CLORHIDRATO	1	1	0
NEOMICINA + BACITRACINA + POLIMIXINA B	1	1	0
NEOMICINA + METRONIDAZOL + MICONAZOL + POLIMIXINA B + CENTELLA ASIATICA	1	1	0
NICARDIPINO	4	4	0
NISOLDIPINO	1	1	0
NISTATINA	3	3	0
NITROFURANTOINA	2	1	1
NITROGLICERINA	7	7	0
NITROGLICERINA + CAFEINA	1	1	0
NORFLOXACINO	1	1	0
NORTRIPTILINA	1	1	0
OFLOXACINO	5	5	0
OLMESARTAN	1	1	0
OLOPATADINA HIDROCLORURO	1	1	0
OMEPRAZOL	7	7	0
OTILONIO BROMURO	2	2	0
OXACEPROL	1	1	0
PANTOPRAZOL	3	2	1
PARACETAMOL	15	13	2
PARACETAMOL + CODEINA	1	0	1
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	2	2	0
PARACETAMOL + TRAMADOL	3	3	0
PENTOXIFILINA	1	1	0
PIDOLATO	1	1	0
PIMECROLIMUS	2	2	0
PINAZEPAM	1	1	0
PIRIDOXINA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
PIRISUDANOL	1	1	0
PLANTAGO OVATA	7	6	1
POLIMIXINA B + TRIMETOPRIMA	2	2	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	0	1
POTASIO	3	3	0
POTASIO ASCORBATO-ASPARTATO	1	1	0
PREDNICARBATO	15	15	0
PREDNISOLONA	4	4	0
PREDNISONA	8	8	0
PREGABALINA	5	5	0
PRILOCAINA	1	1	0
PROMESTRIENO	2	2	0
PROPRANOLOL	1	1	0
QUETIAPINA	1	1	0
RABEPRAZOL	1	1	0
RACECADOTRILO (D.O.E.)	5	5	0
RALOXIFENO CLORHIDRATO	2	2	0
RANELATO ESTRONCIO	2	2	0
REPAGLINIDA	1	1	0
RETINOL	3	3	0
RIFAXIMINA (D.O.E.)	3	3	0
RISEDRONATO SODICO	11	11	0
RIZATRIPTAN BENZOATO	2	2	0
RUPATADINA FUMARATO	3	3	0
RUSCOGENINA EN ASOCIACION	2	2	0
SALES PARA REHIDRATAACION ORAL	3	3	0
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	3	3	0
SERENOA REPENS EXTO LIPIDO ESTEROLICO	1	1	0
SILIMARINA	1	1	0
SITAGLIPTINA	2	1	1
SODIO CLORURO*	1	0	1
SOLIFENACINA SUCCINATO	2	2	0
SULBUTIAMINA	1	1	0
SULODEXIDA	1	1	0
SULPIRIDA	3	3	0
SULPIRIDA + DIAZEPAM	1	1	0
TAMSULOSINA CLORHIDRATO	7	7	0
TELMISARTAN	1	1	0
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0
TEOFILINA	1	1	0
TERAZOSINA	1	1	0
TERBUTALINA	1	1	0
TETRACAINA	1	0	1

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
TETRAZEPAM	3	3	0
TETRIDAMINA MALEATO	3	3	0
TIETILPERAZINA BIMALATO	1	1	0
TIOCONAZOL	1	1	0
TOBRAMICINA	4	4	0
TOBRAMICINA + DEXAMETASONA	2	0	2
TOCOFEROL*	1	1	0
TOLTERODINA TARTRATO	3	3	0
TRANDOLAPRIL + VERAPAMILO	1	1	0
TRIAMCINOLONA	2	1	1
TRIFLUSAL	1	1	0
TRIMETAZIDINA	10	9	1
TROXERUTINA	14	12	2
URSODEOXICOLICO ACIDO	4	4	0
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0
VINCAMINA + PIRACETAM	1	1	0
ZOPICLON	1	1	0
ZZTR-DIACEREINA (D.O.E)	4	2	2

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACARBOSA	2	2	0
ACECLOFENACO	3	3	0
ACENOCUMAROL	10	10	0
ACETAZOLAMIDA	1	1	0
ACETILCISTEINA	24	24	0
ACETILSALICILICO ACIDO	42	39	3
ACETILSALICILICO ACIDO + CODEINA	2	2	0
ACICLOVIR	6	6	0
ACIDO CROMOGLICICO	1	0	1
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)	7	7	0
ALENDRONICO ACIDO	10	10	0
ALMAGATO	3	3	0
ALOPURINOL	17	16	1
ALPRAZOLAM	21	19	2
ALUMINIO	2	2	0
AMIODARONA CLORHIDRATO	4	4	0
AMLODIPINO	23	21	2
AMOXICILINA	11	10	1
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	13	13	0
ANASTROZOL	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ATENOLOL	4	4	0
ATORVASTATINA	30	28	2
AZELASTINA	3	3	0
AZITROMICINA	8	7	1
BACLOFENO	1	1	0
BARNIDIPINA	1	1	0
BECLOMETASONA	1	1	0
BECLOMETASONA DIPROPIONATO + FUMARATO FORMOTEROL DIHIDRATO	1	1	0
BEMIPARINA	1	1	0
BENCILPENICILINA (SODICA - PROCAINA - BENZATINA)	1	1	0
BETAHISTINA	2	2	0
BIOTINA	2	2	0
BISOPROLOL	16	15	1
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
BRIMONIDINA	1	1	0
BRIVUDINA (D.O.E.)	1	1	0
BROMAZEPAM	5	5	0
BROMOCRIPTINA	1	1	0
BUFLOMEDIL CLORHIDRATO	1	1	0
CABERGOLINA	1	1	0
CALAGUALA	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	5	4	1
CANDESARTAN	14	12	2
CANDESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	3	3	0
CAPTOPRIL	5	5	0
CARBIMAZOL	2	2	0
CARBOCISTEINA	6	5	1
CARBOMERO*	1	1	0
CARMELOSA SODICA*	1	1	0
CARVEDILOL	8	8	0
CEFDITORENO	2	2	0
CEFIXIMA	1	1	0
CEFUROXIMA	11	9	2
CELECOXIB	6	5	1
CIANOCOBALAMINA + ACIDO FOLICO	2	2	0
CILAZAPRIL	1	1	0
CIPROFLOXACINO	6	4	2
CITALOPRAM	7	7	0
CLARITROMICINA	4	4	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	1	0	1

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
CLOCINIZINA + FENILPROPANOLAMINA	1	1	0
CLONAZEPAM	4	4	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	3	3	0
CLOPIDOGREL	11	11	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	1	1	0
CLORAZEPATO DIPOTASICO	6	5	1
CLORTALIDONA	1	1	0
CODEINA	8	7	1
COLCHICINA + DICICLOVERINA	1	1	0
COLESTIOL CLORHIDRATO	1	1	0
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA	2	2	0
CONDROITINA SULFATO	3	2	1
DEANOL + HEPTAMINOL	1	1	0
DEFLAZACORT	1	1	0
DESLORATADINA (D.O.E.)	5	4	1
DEXAMETASONA	2	2	0
DEXCLORFENIRAMINA	3	3	0
DEXIBUPROFENO	4	4	0
DEKTOPROFENO	25	24	1
DEXTROMETORFAN	3	3	0
DEXTROPROPOXIFENO	1	0	1
DIAZEPAM	24	23	1
DIAZEPAM + PIRIDOXINA	2	2	0
DICLOFENACO	22	20	2
DIGOXINA	1	1	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	2	2	0
DILTIAZEM	4	4	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	6	4	2
DOMPERIDONA	3	2	1
DONEPEZILO CLORHIDRATO	3	3	0
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	2	2	0
DOXAZOSINA	6	6	0
DOXICICLINA + TRIPSINA + QUIMOTRIPSINA	1	1	0
DULOXETINA	5	5	0
DUTASTERIDE	1	1	0
EBASTINA	4	2	2
EBASTINA + PSEUDOEFEDRINA	2	2	0
ENALAPRIL	13	13	0
ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	3	3	0
ENOXAPARINA	3	2	1
EPROSARTAN	8	8	0
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ESCITALOPRAM	8	8	0
ESCOPOLAMINA	2	2	0
ESOMEPRAZOL	13	12	1
ESPIRAMICINA + METRONIDAZOL	1	1	0
ESPIRONOLACTONA	6	5	1
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	10	9	1
ESTRADIOL	1	1	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	3	3	0
ETOFENAMATO	2	2	0
ETORICOXIB	4	4	0
EZETIMIBA	16	15	1
FAMOTIDINA	2	2	0
FENOFIBRATO	18	17	1
FENOXIMETILPENICILINA	1	1	0
FENTANILO	2	2	0
FERROGLICINA	1	0	1
FLECAINIDA ACETATO	3	2	1
FLUCONAZOL	4	2	2
FLUDROCORTISONA + NEOMICINA + POLIMIXINA B	1	1	0
FLUOXETINA	6	6	0
FLURAZEPAM CLORHIDRATO	2	1	1
FLUTICASONA	2	2	0
FLUVASTATINA	16	15	1
FOLITROPINA BETA	1	1	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	3	3	0
FOSFOMICINA	1	1	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	3	3	0
FOSINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	0	1
FUROSEMIDA	13	11	2
FUSIDICO ACIDO	2	1	1
GABAPENTINA	2	2	0
GANIRELIX (D.O.E)	1	1	0
GEMFIBROZILLO	8	7	1
GINKGO BILOBA EXTO	1	1	0
GLIBENCLAMIDA	3	3	0
GLICLAZIDA	8	8	0
GLIMEPIRIDE	4	4	0
GLIPIZIDA	1	1	0
GLUCOSAMINA	2	2	0
GONADOTROFINA CORIONICA (HCG)	1	1	0
HALAZEPAM	2	2	0
HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA	2	2	0
HIDROCORTISONA	1	1	0
HIDROCORTISONA + OXITETRACICLINA + POLIMIXINA B	1	1	0
HIDROQUINIDINA CLORHIDRATO	1	1	0
HIDROSMINA	1	1	0
HIDROXIZINA	5	4	1
HIERRO	7	7	0
IBUPROFENO	37	36	1
IBUPROFENO ARGININA	3	3	0
IMIDAPRIL	1	1	0
IMIPRAMINA	1	1	0
INDAPAMIDA	2	2	0
INSULINA GLARGINA	1	1	0
INSULINA LISPRO INTERMEDIA 25:75	1	1	0
iodo	1	1	0
IRBESARTAN	5	4	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 300/12,5	5	5	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	2	2	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	2	2	0
ISONIAZIDA + PIRIDOXINA	2	1	1
ITRACONAZOL	2	2	0
KETAZOLAM	4	4	0
KETOCONAZOL	7	7	0
LACTITOL MONOHIDRATO	1	1	0
LACTULOSA	1	1	0
LAMOTRIGINA	2	2	0
LANSOPRAZOL	23	22	1
LEFLUNOMIDA	1	1	0
LERCANIDIPINA	4	2	2
LEVETIRACETAM	1	1	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	2	1	1
LEVOFLOXACINO	2	2	0
LEVOSULPIRIDA	3	3	0
LEVOTIROXINA	27	26	1
LISINOPRIL	2	1	1
LISINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	2	1	1
LOPERAMIDA	2	2	0
LORATADINA	1	1	0
LORATADINA + PSEUDOEFEFRINA	1	1	0
LORAZEPAM	28	25	3
LORMETAZEPAM	4	4	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
LORNOXICAM	3	3	0
LOSARTAN	5	5	0
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5	2	0	2
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 100/25	3	3	0
LOVASTATINA	2	2	0
MANDIPINO	8	7	1
MEBEVERINA	1	1	0
MECISTEINA	1	1	0
MELOXICAM	5	5	0
MEPIRAMINA	2	1	1
METAMIZOL	9	8	1
METFORMINA	43	38	5
METFORMINA + PIOGLITAZONA	1	1	0
METILPREDNISOLONA	1	1	0
METOCLOPRAMIDA	1	1	0
METOPROLOL + FELODIPINO	1	1	0
METOTREXATO	1	0	1
MICONAZOL + INOSINA + GUANOSINA + VITAMINA F	2	2	0
MIRTAZAPINA	1	1	0
MIZOLASTINA	1	1	0
MODAFINIL	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	1	1	0
MONTELUKAST	2	2	0
MOXIFLOXACINO	3	3	0
MOXONIDINA	2	2	0
NABUMETONA	1	1	0
NAPROXENO	5	4	1
NIFEDIPINO	3	3	0
NIFLUMICO ACIDO	1	1	0
NIMODIPINO	4	3	1
NITROGLICERINA	2	2	0
NORFLOXACINO	2	2	0
OLANZAPINA	3	3	0
OLMESARTAN	4	4	0
OLMESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
OLOPATADINA HIDROCLORURO	1	1	0
OMEPRAZOL	96	90	6
OXCARBAZEPINA	1	1	0
OXITETRACICLINA	1	1	0
PANTOPRAZOL	15	15	0
PARACETAMOL	85	83	2
PARACETAMOL + CODEINA	2	1	1

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	10	9	1
PARACETAMOL + TRAMADOL	16	16	0
PAROXETINA	6	6	0
PENTOXIFILINA	6	6	0
PERINDOPRIL	3	3	0
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA	2	2	0
PIDOLATO	1	1	0
PIKETOPROFENO	3	3	0
PLANTAGO OVATA	3	3	0
POLIVIDONA*	2	2	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	1	0
POTASIO	2	2	0
PRAVASTATINA	10	9	1
PREDNICARBATO	1	1	0
PREDNISONA	2	2	0
PREGABALINA	1	1	0
PROGESTERONA	2	2	0
PROMESTRIENO	2	2	0
PROPAFENONA	1	1	0
PROPRANOLOL	5	3	2
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0
QUETIAPINA	2	2	0
QUINAPRIL	1	1	0
QUINAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
RABEPRAZOL	4	3	1
RAMIPRIL	5	5	0
RANITIDINA	5	4	1
REPAGLINIDA	13	11	2
RETINOL	4	4	0
RISEDRONATO SODICO	1	1	0
RISPERIDONA	1	1	0
RIVASTIGMINA	2	2	0
ROSLIGLITAZONA	1	1	0
ROSLIGLITAZONA + GLIMEPIRIDE	1	1	0
RUPATADINA FUMARATO	2	2	0
SALBUTAMOL	17	17	0
SALES PARA REHIDRATAACION ORAL	3	2	1
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	1	1	0
SALMETEROL	1	1	0
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/250)	7	6	1
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/500)	6	6	0
SERENOA REPENS EXTO LIPIDO ESTEROLICO	3	3	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

CONDICIONAL			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
SERTRALINA	6	6	0
SILIMARINA	1	1	0
SIMVASTATINA	17	14	3
SULFASALAZINA	2	2	0
SULPIRIDA	8	7	1
SULPIRIDA + DIAZEPAM + PIRIDOXINA	1	0	1
TAMSULOSINA CLORHIDRATO	1	1	0
TELMISARTAN	8	6	2
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	4	4	0
TERBINAFINA	2	2	0
TETRAZEPAM	3	2	1
TETRIDAMINA MALEATO	1	1	0
TIAMINA*	1	1	0
TIETILPERAZINA BIMALATO	1	1	0
TIMOLOL	3	3	0
TIMOLOL + BRIMONIDINA	2	2	0
TIMOLOL + DORZOLAMIDA	1	1	0
TIZANIDINA CLORHIDRATO	2	2	0
TOBRAMICINA	2	2	0
TOBRAMICINA + DEXAMETASONA	2	2	0
TOPIRAMATO	4	4	0
TORASEMIDA	20	18	2
TRAMADOL	4	4	0
TRANDOLAPRIL + VERAPAMILLO	1	1	0
TRAZODONA CLORHIDRATO	2	2	0
TRIAMCINOLONA	2	2	0
TRIMETAZIDINA	4	4	0
TRIMETOPRIM	2	2	0
TROXERUTINA	2	2	0
VALPROICO ACIDO	2	2	0
VALSARTAN	16	16	0
VALSARTAN + AMLODIPINO	2	1	1
VENLAFAXINA	9	5	4
ZOLPIDEM	12	12	0
ZUCLOPENTIXOL	1	1	0
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA		-1	1

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACARBOSA	2	2	0
ACENOCUMAROL	1	1	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACETILSALICILICO ACIDO	4	3	1
ACETILSALICILICO ACIDO + CODEINA	1	1	0
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (5600 UI)	1	1	0
ALOPURINOL	14	14	0
AMIODARONA CLORHIDRATO	2	2	0
AMLODIPINO	2	2	0
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	11	10	1
ATENOLOL + CLORTALIDONA	1	0	1
ATORVASTATINA	23	21	2
AZITROMICINA	1	1	0
BISOPROLOL	1	1	0
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
CANDESARTAN	1	0	1
CARVEDILOL	2	2	0
CELECOXIB	1	0	1
CIPROFLOXACINO	3	3	0
CIPROFLOXACINO + FLUOCINOLONA	1	1	0
CLARITROMICINA	1	1	0
DESLORATADINA (D.O.E.)	1	1	0
DESKETOPROFENO	3	1	2
DIAZEPAM	3	3	0
DICLOFENACO	7	7	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	1	1	0
DISULFIRAM	2	2	0
EBASTINA	1	1	0
ENALAPRIL	1	0	1
ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
ENALAPRIL + NITRENDIPINO	1	1	0
ENOXAPARINA	1	1	0
EPROSARTAN	3	3	0
ESOMEPRAZOL	1	1	0
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	1	1	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	1	1	0
ETORICOXIB	1	1	0
EZETIMIBA	3	3	0
FENOFIBRATO	7	7	0
FLUTICASONA	1	1	0
FLUVASTATINA	10	10	0
FUROSEMIDA	1	1	0
GLIMEPIRIDE	1	1	0
HIDROCLOROTIAZIDA	3	3	0
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA	2	1	1
HIDROXIZINA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
HIERRO	4	4	0
IBUPROFENO	26	25	1
IBUPROFENO ARGININA	2	2	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 300/12,5	1	1	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	3	2	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	1	1	0
LANSOPRAZOL	2	2	0
LETROZOL	1	1	0
LEVOSULPIRIDA	1	1	0
LISINOPRIL	2	2	0
LORAZEPAM	3	2	1
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5	1	1	0
LOVASTATINA	1	1	0
MANIDIPINO	1	1	0
MERCAPTOPURINA	1	1	0
METAMIZOL	1	1	0
METFORMINA	3	3	0
METFORMINA + ROSIGLITAZONA	1	1	0
METOPROLOL + FELODIPINO	2	2	0
NAPROXENO	2	2	0
NIFEDIPINO	1	1	0
OLANZAPINA	1	1	0
OMEPRAZOL	6	5	1
PARACETAMOL	14	12	2
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	2	2	0
PARACETAMOL + TRAMADOL	2	2	0
PAROXETINA	1	1	0
PERINDOPRIL	1	1	0
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA	1	1	0
PIROXICAM	1	1	0
POLIVIDONA*	1	1	0
PRAVASTATINA	7	7	0
PROMESTRIENO	1	1	0
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0
RAMIPRIL	3	2	1
REPAGLINIDA	1	1	0
RISPERIDONA	1	1	0
SERTRALINA	1	1	0
SIMVASTATINA	11	9	2
TELMISARTAN	2	1	1
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
TIBOLONA	1	1	0
TORASEMIDA	7	7	0
VALSARTAN	2	2	0
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	4	4	0
VERAPAMILO	1	1	0
ZOLPIDEM	1	1	0

PROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ALOPURINOL	2	2	0
AMLODIPINO	1	1	0
ATORVASTATINA	3	2	1
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
FLUVASTATINA	3	3	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	1	1	0
IBUPROFENO	5	5	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
IRBESARTAN	1	1	0
LORMETAZEPAM	1	1	0
NAPROXENO	1	1	0
OLANZAPINA	1	1	0
PARACETAMOL	2	1	1
PARACETAMOL + CODEINA	1	1	0
PRAVASTATINA	1	1	0
RANITIDINA	1	1	0
SIMVASTATINA	3	3	0

B.- NARANJO

DUDOSA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
ACECLOFENACO	1	1	0
ACENOCUMAROL	1	1	0
ACETILCISTEINA	5	4	1
ACETILSALICILATO LISINA	1	1	0
ACETILSALICILICO ACIDO	1	1	0
ACICLOVIR	1	1	0
ACIDO FOLICO	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

DUDOSA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
ACIDO IBANDRONICO	1	1	0
ALMAGATO	2	2	0
ALPRAZOLAM	1	1	0
AMBROXOL	2	2	0
AMOXICILINA	6	4	2
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	5	5	0
ANASTROZOL	1	1	0
ATENOLOL	1	1	0
ATORVASTATINA	2	2	0
AZITROMICINA	1	1	0
BECLOMETASONA	1	1	0
BETAHISTINA	1	1	0
BETAMETASONA	1	1	0
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
BOLSAS RECOGIDA ORINA	1	1	0
BROMURO DE TIOTROPIO (D.O.E)	1	1	0
CALAGUALA	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CAPTOPRIL	1	0	1
CARVEDILOL	1	1	0
CEFUROXIMA	3	3	0
CETIRIZINA CLORHIDRATO	1	1	0
CIANOCOBALAMINA	1	1	0
CILAZAPRIL	1	0	1
CIPROFLOXACINO	1	1	0
CIPROHEPTADINA	1	0	1
CITALOPRAM	2	2	0
CLIOQUINOL	1	1	0
CLOBETASOL	1	1	0
CLONIXINATO DE LISINA	1	1	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	2	2	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B- HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	2	2	0
CLORTALIDONA	1	0	1
CLOTRIMAZOL	1	1	0
CODEINA	2	1	1
DEANOL + HEPTAMINOL	1	1	0
DEXIBUPROFENO	1	1	0
DEKTOPROFENO	1	1	0
DIAZEPAM	3	3	0
DICLOFENACO	2	2	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	1	1	0

DUDOSA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
DIMEMORFANO FOSFATO	1	1	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	5	5	0
DOMPERIDONA	1	1	0
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	1	1	0
DOXAZOSINA	1	0	1
DULOXETINA	3	3	0
EBASTINA	2	1	1
EBASTINA + PSEUDOEFEDRINA	1	1	0
ELETRIPTAN	1	1	0
ENOXAPARINA	1	1	0
ESCITALOPRAM	1	1	0
ESOMEPRAZOL	1	1	0
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	3	3	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	1	1	0
ETOFENAMATO	1	1	0
EZETIMIBA	2	1	1
FAMCICLOVIR	1	1	0
FENOFIBRATO	1	1	0
FENTANILO	1	0	1
FERROGLICINA	1	1	0
FLECAINIDA ACETATO	1	1	0
FLUOCINOLONA	1	1	0
FLUOCINONIDA	1	0	1
FLUOXETINA	1	1	0
FLUVASTATINA	1	1	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	1	1	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	1	1	0
FUROSEMIDA	1	1	0
FUSIDICO ACIDO	2	1	1
GEMFIBROZILO	1	1	0
GLICLAZIDA	1	0	1
GLIMEPIRIDE	2	2	0
GLUCAGON CLORHIDRATO	1	1	0
GLUCOSAMINA	1	1	0
HALAZEPAM	1	1	0
HIDROCORTISONA	1	1	0
HIDROXIZINA	1	1	0
HIERRO	2	2	0
IBUPROFENO	4	4	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
INSULINA GLARGINA	1	1	0
KETOCONAZOL	1	1	0
LACTITOL MONOHIDRATO	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

DUDOSA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
LATANOPROST	2	2	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	1	0	1
LEVOSULPIRIDA	1	1	0
LEVOTIROXINA	3	3	0
LOPERAMIDA	1	1	0
LORATADINA	3	3	0
LORMETAZEPAM	1	1	0
MANIDIPINO	1	1	0
METAMIZOL	1	1	0
METFORMINA	7	7	0
METILPREDNISOLONA	1	1	0
METOTREXATO	1	0	1
MIRTAZAPINA	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	1	1	0
MUÑEQUERA METACARPIANA	1	1	0
MUPIROCINA	1	1	0
NISTATINA	1	1	0
NORFLOXACINO	2	2	0
OFLOXACINO	1	1	0
OMEPRAZOL	4	4	0
PANTOPRAZOL	3	2	1
PARACETAMOL	8	7	1
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	2	1	1
PARACETAMOL + TRAMADOL	1	1	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	0	1
PREDNICARBATO	4	4	0
PREDNISOLONA	1	1	0
PREGABALINA	1	1	0
PROMESTRIENO	2	2	0
PROPRANOLOL	1	1	0
RACECADOTRILO (D.O.E.)	1	1	0
RALOXIFENO CLORHIDRATO	1	1	0
REPAGLINIDA	1	1	0
RETINOL	1	1	0
RIFAXIMINA (D.O.E.)	1	1	0
RUSCOGENINA EN ASOCIACION	1	1	0
SALES PARA REHIDRATACION ORAL	1	1	0
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	1	1	0
SIMVASTATINA	1	1	0
SITAGLIPTINA	2	1	1
SULBUTIAMINA	1	1	0
TELMISARTAN	1	1	0

DUDOSA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0
TERBINAFINA	1	1	0
TETRIDAMINA MALEATO	1	1	0
TIRAS REACTIVAS GLUCOSA SANGRE	1	1	0
ZZTR-DIACEREINA (D.O.E)	1	1	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
ABSORB INC ORINA SUP-NOC ANAT	1	1	0
ABSORBENTE DIA ANATOMICO	1	1	0
ABSORBENTE DIA RECTANGULAR	2	2	0
ACARBOSA	4	4	0
ACECLOFENACO	17	16	1
ACENOCUMAROL	13	13	0
ACETAZOLAMIDA	1	1	0
ACETICO ACIDO *	2	0	2
ACETILCISTEINA	29	29	0
ACETILSALICILICO ACIDO	46	42	4
ACETILSALICILICO ACIDO + CODEINA	3	3	0
ACICLOVIR	6	6	0
ACIDO CROMOGLICICO	2	1	1
ACIDO FOLICO	2	2	0
ACIDO IBANDRONICO	3	3	0
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)	8	8	0
ALENDRONICO ACIDO	11	11	0
ALFUZOSINA	2	2	0
ALGODON ARROLLADO PURO	2	2	0
ALMAGATO	23	23	0
ALOPURINOL	33	32	1
ALPRAZOLAM	25	23	2
ALUMINIO	2	2	0
AMBROXOL	11	10	1
AMIODARONA CLORHIDRATO	6	6	0
AMITRIPTILINA	1	1	0
AMLODIPINO	26	24	2
AMOROLFINA	1	1	0
AMOXICILINA	11	10	1
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	22	21	1
ATENOLOL	5	5	0
ATENOLOL + CLORTALIDONA	1	0	1
ATORVASTATINA	56	51	5

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
AZELASTINA	3	3	0
AZITROMICINA	11	10	1
BACLOFENO	1	1	0
BARNIDIPINA	2	2	0
BECLOMETASONA	2	2	0
BECLOMETASONA + CLIOQUINOL	4	4	0
BECLOMETASONA DIPROPIONATO + FUMARATO FORMOTEROL DIHIDRATO	1	1	0
BEMIPARINA	2	2	0
BENCILPENICILINA (SODICA - PROCAINA - BENZATINA)	1	1	0
BETAHISTINA	10	10	0
BETAMETASONA	2	0	2
BETAXOLOL	1	1	0
BIOTINA	4	4	0
BISOPROLOL	19	17	2
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	3	3	0
BOLSAS RECOGIDA ORINA	2	1	1
BOLSAS RECOGIDA ORINA PIENA	1	0	1
BRIMONIDINA	1	1	0
BRIVUDINA (D.O.E.)	2	2	0
BROMAZEPAM	8	6	2
BROMAZEPAM	8	8	0
BROMOCRIPTINA	1	1	0
BROMURO DE TIOPTROPIO (D.O.E)	4	4	0
BUDESONIDA	4	4	0
BUFLOMEDIL CLORHIDRATO	5	5	0
BUPRENORFINA	2	2	0
CABERGOLINA	2	2	0
CALAGUALA	2	2	0
CALCIFEDIOL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	7	7	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	25	23	2
CALCIO GLUBIONATO + CALCIO CARBONATO	1	1	0
CALCIO PIDOLATO + COLECALCIFEROL	2	2	0
CALCIPOTRIOL + BETAMETASONA	1	1	0
CALCITONINA	1	1	0
CANDESARTAN	19	16	3
CANDESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	4	3	1
CAPSAICINA	4	4	0
CAPTOPRIL	5	5	0
CARBENOXOLONA	1	1	0
CARBIMAZOL	2	2	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
CARBOCISTEINA	11	9	2
CARBOMERO*	5	5	0
CARMELOSA SODICA*	4	4	0
CARTEOLOL	1	1	0
CARVEDILOL	10	10	0
CEFDITORENO	2	2	0
CEFIXIMA	2	2	0
CEFUROXIMA	13	11	2
CELECOXIB	7	5	2
CETIRIZINA CLORHIDRATO	4	4	0
CIANOCOBALAMINA	1	1	0
CIANOCOBALAMINA + ACIDO FOLICO	2	2	0
CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO	1	1	0
CICLOPENTOLATO	1	1	0
CICLOPIROX	10	9	1
CILAZAPRIL	1	1	0
CINARIZINA	1	1	0
CINITAPRIDA	3	3	0
CIPROFLOXACINO	9	7	2
CIPROFLOXACINO + FLUOCINOLONA	1	1	0
CIPROHEPTADINA	1	1	0
CITALOPRAM	9	8	1
CITICOLINA	2	2	0
CLARITROMICINA	5	5	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	10	9	1
CLIOQUINOL	1	1	0
CLOBETASOL	3	3	0
CLOCINIZINA + FENILPROPANOLAMINA	1	1	0
CLONAZEPAM	7	7	0
CLONIXINATO DE LISINA	6	6	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	9	9	0
CLOPIDOGREL	12	12	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	3	3	0
CLORAZEPATO DIPOTASICO	6	5	1
CLORTALIDONA	2	2	0
CLOTIAZEPAM	1	1	0
CLOTRIMAZOL	2	2	0
CODEINA	8	7	1
COLCHICINA + DICICLOVERINA	7	7	0
COLECTOR ORINA AUTOADHESIVO	1	1	0
COLESTIPOL CLORHIDRATO	1	1	0
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA	6	6	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
CONDROITINA SULFATO	9	8	1
DEANOL + HEPTAMINOL	3	3	0
DEFLAZACORT	1	1	0
DESLORATADINA (D.O.E.)	6	5	1
DEXAMETASONA	2	2	0
DEXCLORFENIRAMINA	4	4	0
DEXIBUPROFENO	4	4	0
DEKTOPROFENO	29	26	3
DEXTROMETORFAN	3	3	0
DEXTROPROPOXIFENO	1	0	1
DIAZEPAM	29	28	1
DIAZEPAM + PIRIDOXINA	2	0	2
DICLOFENACO	29	29	0
DIETILAMINOETIL DEXTRANO CLORHIDRATO	1	1	0
DIGOXINA	4	4	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	2	2	0
DILTIAZEM	4	4	0
DIMEMORFANO FOSFATO	4	4	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	28	24	4
DISULFIRAM	2	2	0
DOBESILATO CALCICO	1	1	0
DOMPERIDONA	6	4	2
DONEPEZILLO CLORHIDRATO	3	3	0
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	2	2	0
DOXAZOSINA	9	8	1
DOXICICLINA + TRIPSINA + QUIMOTRIPSINA	1	1	0
DULOXETINA	5	5	0
DUTASTERIDE	2	1	1
EBASTINA	10	8	2
EBASTINA + PSEUDOEDEFDRINA	6	6	0
ENALAPRIL	14	13	1
ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	4	4	0
ENOXAPARINA	5	3	2
EPINASTINA	2	2	0
EPROSARTAN	12	12	0
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0
ESCITALOPRAM	16	16	0
ESCOPOLAMINA	3	3	0
ESOMEPRAZOL	14	13	1
ESPARADRAPO 5 x 2,5	1	1	0
ESPARADRAPO HIPOALERGICO 5 x 2,5	1	1	0
ESPECIALES	1	1	0
ESPIRAMICINA + METRONIDAZOL	1	1	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
ESPIRONOLACTONA	7	6	1
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	11	10	1
ESTRADIOL	1	1	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	5	5	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	5	5	0
ESTRIOL	2	2	0
ETIDRONICO ACIDO	1	1	0
ETILEFRINA	1	1	0
ETOFENAMATO	7	6	1
ETORICOXIB	5	5	0
EXTOS.ANTIADENOMA PROSTATA EN ASOCIACION	2	1	1
EZETIMIBA	17	17	0
FAMOTIDINA	2	2	0
FENILEFRINA	1	1	0
FENOFIBRATO	25	24	1
FENOXIMETILPENICILINA	1	1	0
FENTANILO	2	2	0
FEPRADINOL	1	0	1
FERROGLICINA	2	1	1
FINASTERIDA	1	1	0
FITOMENADIONA	2	2	0
FLECAINIDA ACETATO	3	2	1
FLUCONAZOL	4	2	2
FLUDROCORTISONA + NEOMICINA + POLIMIXINA B	2	2	0
FLUNARIZINA CLORHIDRATO	1	1	0
FLUOCINOLONA	2	1	1
FLUOCINONIDA	1	1	0
FLUOCORTINA BUTILO	2	2	0
FLUOCORTOLONA	1	1	0
FLUOROMETOLONA	1	1	0
FLUOXETINA	6	6	0
FLURAZEPAM CLORHIDRATO	2	1	1
FLUTICASONA	3	3	0
FLUTRIMAZOL	1	1	0
FLUVASTATINA	30	29	1
FOLITROPINA BETA	1	1	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	10	10	0
FOSFOMICINA	1	1	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	4	4	0
FOSINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	0	1
FOSINOPRIL SODICO	1	1	0
FUROSEMIDA	14	12	2

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
FUSIDICO ACIDO	4	3	1
GABAPENTINA	2	2	0
GALANTAMINA	1	1	0
GANIRELIX (D.O.E)	1	1	0
GASA ALGODON HIDROFILO	7	7	0
GEMFIBROZILO	8	7	1
GINKGO BILOBA EXTO	6	6	0
GLIBENCLAMIDA	4	4	0
GLICLAZIDA	8	8	0
GLIMEPIRIDE	6	6	0
GLIPIZIDA	1	1	0
GLISENTIDA	1	0	1
GLUCOSAMINA	14	12	2
GONADOTROFINA CORIONICA (HCG)	1	1	0
HALAZEPAM	3	3	0
HIDROCLOROTIAZIDA	4	4	0
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA	4	3	1
HIDROCOLOIDE 5 x 6	1	1	0
HIDROCOLOIDE 7,2 x 5	1	1	0
HIDROCORTISONA	5	5	0
HIDROCORTISONA + OXITETRACICLINA + POLIMIXINA B	3	3	0
HIDROQUINIDINA CLORHIDRATO	1	1	0
HIDROSMINA	5	5	0
HIDROXICLOROQUINA	2	2	0
HIDROXIZINA	6	5	1
HIERRO	10	10	0
HIPROMELOSA	5	5	0
HOMATROPINA	1	1	0
IBUPROFENO	68	66	2
IBUPROFENO ARGININA	6	6	0
IMIDAPRIL	1	1	0
IMIPRAMINA	1	1	0
IMOQUIMOD	1	0	1
INDAPAMIDA	2	2	0
INDOMETACINA	5	5	0
INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA	3	3	0
INSULINA BIFASICA	1	1	0
INSULINA DETEMIR	1	1	0
INSULINA GLARGINA	5	4	1
INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	1	1	0
INSULINA ISOFANICA	3	3	0
INSULINA LISPRO INTERMEDIA 25:75	5	5	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
iodo	1	1	0
IPRATROPIO	2	2	0
IPRATROPIO + SALBUTAMOL	1	1	0
IRBESARTAN	6	5	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 300/12,5	5	5	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	5	4	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	3	3	0
ISONIAZIDA + PIRIDOXINA	2	1	1
ISOSORBIDA	2	2	0
ITRACONAZOL	2	2	0
KETAZOLAM	5	5	0
KETOCONAZOL	7	7	0
KETOPROFENO	1	1	0
KETOROLACO	2	2	0
KETOTIFENO FUMARATO	4	4	0
LACTITOL MONOHIDRATO	2	2	0
LACTULOSA	7	7	0
LAMOTRIGINA	2	2	0
LANSOPRAZOL	25	24	1
LATANOPROST	8	7	1
LEFLUNOMIDA	1	1	0
LERCANIDIPINA	7	5	2
LETOZOL	1	1	0
LEVETIRACETAM	1	1	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	9	8	1
LEVODROPROPISINA	2	2	0
LEVOFLOXACINO	2	2	0
LEVONORGESTREL + ESTRADIOL	1	1	0
LEVOSULPIRIDA	4	4	0
LEVOTIROXINA	28	27	1
LISINOPRIL	4	3	1
LISINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	2	1	1
LITIO CARBONATO	1	1	0
LOPERAMIDA	6	6	0
LORATADINA	1	1	0
LORATADINA + PSEUDOEFEDRINA	1	1	0
LORAZEPAM	34	29	5
LORMETAZEPAM	5	5	0
LORNOXICAM	3	3	0
LOSARTAN	5	5	0
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5	3	1	2
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 100/25	3	3	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
LOVASTATINA	3	3	0
MAGALDRATO	3	3	0
MALLA HIDROFILA 10 x 10	1	1	0
MANIDIPINO	12	10	2
MEBEVERINA	1	1	0
MEGESTROL ACETATO	1	1	0
MELOXICAM	5	5	0
MEPIRAMINA	12	11	1
MERCAPTOPURINA	1	1	0
METAMIZOL	41	39	2
METFORMINA	47	41	6
METFORMINA + PIOGLITAZONA	1	1	0
METFORMINA + ROSIGLITAZONA	1	1	0
METILPREDNISOLONA	5	5	0
METOCLOPRAMIDA	5	4	1
METOPROLOL + FELODIPINO	3	3	0
METOTREXATO	1	1	0
MIANSERINA	1	1	0
MICONAZOL	1	1	0
MICONAZOL + INOSINA + GUANOSINA + VITAMINA F	4	4	0
MIGLITOL	1	1	0
MIRTAZAPINA	2	1	1
MIZOLASTINA	1	1	0
MODAFINIL	1	1	0
MODULOS ESPESANTES	2	2	0
MOLSIDOMINA	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	6	6	0
MONTELUKAST	2	2	0
MOXIFLOXACINO	3	3	0
MOXONIDINA	2	2	0
MUÑEQUERA	1	1	0
MUPIROCINA	4	1	3
NABUMETONA	1	1	0
NAFTIFINA CLORHIDRATO	1	1	0
NAPROXENO	8	7	1
NEBIVOLOL CLORHIDRATO	1	0	1
NEOMICINA + BACITRACINA + POLIMIXINA B	1	1	0
NEOMICINA + METRONIDAZOL + MICONAZOL + POLIMIXINA B + CENTELLA ASIATICA	1	1	0
NICARDIPINO	4	4	0
NIFEDIPINO	4	4	0
NIFLUMICO ACIDO	1	1	0
NIMODIPINO	4	3	1

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
NISOLDIPINO	1	1	0
NISTATINA	2	2	0
NITROFURANTOINA	2	1	1
NITROGLICERINA	9	9	0
NITROGLICERINA + CAFEINA	1	1	0
NORFLOXACINO	1	1	0
NORTRIPTILINA	1	1	0
OFLOXACINO	4	4	0
OLANZAPINA	5	5	0
OLMESARTAN	5	5	0
OLMESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
OLOPATADINA HIDROCLORURO	2	2	0
OMEPRAZOL	102	95	7
OTILONIO BROMURO	2	2	0
OXACEPROL	1	1	0
OXCARBAZEPINA	1	1	0
OXITETRACICLINA	1	1	0
PANTOPRAZOL	15	15	0
PARACETAMOL	105	100	5
PARACETAMOL + CODEINA	3	2	1
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	12	11	1
PARACETAMOL + TRAMADOL	19	19	0
PAROXETINA	7	7	0
PENTOXIFILINA	7	7	0
PERINDOPRIL	4	4	0
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA	3	3	0
PIDOLATO	2	2	0
PIKETOPROFENO	3	3	0
PIMECROLIMUS	2	2	0
PINAZEPAM	1	1	0
PIRIDOXINA	1	1	0
PIRISUDANOL	1	1	0
PIROXICAM	1	1	0
PLANTAGO OVATA	10	9	1
POLIMIXINA B + TRIMETOPRIMA	2	2	0
POLIVIDONA*	3	3	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	1	0
POTASIO	5	5	0
POTASIO ASCORBATO-ASPARTATO	1	1	0
PRAVASTATINA	17	16	1
PREDNICARBATO	12	12	0
PREDNISOLONA	3	3	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
PREDNISONA	10	10	0
PREGABALINA	4	4	0
PRILOCAINA	1	1	0
PROGESTERONA	2	2	0
PROMESTRIENO	3	3	0
PROPAFENONA	1	-1	2
PROPRANOLOL	5	5	0
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0
QUETIAPINA	2	2	0
QUINAPRIL	1	1	0
QUINAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
RABEPRAZOL	5	4	1
RACECADOTRILO (D.O.E.)	4	4	0
RALOXIFENO CLORHIDRATO	1	1	0
RAMIPRIL	8	7	1
RANELATO ESTRONCIO	2	2	0
RANITIDINA	6	5	1
REPAGLINIDA	14	12	2
RETINOL	6	6	0
RIFAXIMINA (D.O.E.)	2	2	0
RISEDRONATO SODICO	11	11	0
RISPERIDONA	2	2	0
RIVASTIGMINA	2	2	0
RIZATRIPTAN BENZOATO	2	2	0
ROSLITAZONA	1	1	0
ROSLITAZONA + GLIMEPIRIDE	1	1	0
RUPATADINA FUMARATO	5	5	0
RUSCOGENINA EN ASOCIACION	1	1	0
SALBUTAMOL	17	17	0
SALES PARA REHIDRATAACION ORAL	5	4	1
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	3	3	0
SALMETEROL	1	1	0
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/250)	7	6	1
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/500)	6	6	0
SERENOA REPENS EXTO LIPIDO ESTEROLICO	4	4	0
SERTRALINA	7	7	0
SILIMARINA	2	2	0
SIMVASTATINA	31	26	5
SODIO CLORURO*	1	0	1
SOLIFENACINA SUCCINATO	2	2	0
SONDA VESICAL BAJA FRICCION HOMBRE	1	1	0
SONDA VESICAL LATEX	1	0	1
SULFASALAZINA	2	2	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
SULODEXIDA	1	1	0
SULPIRIDA	11	10	1
SULPIRIDA + DIAZEPAM	1	0	1
SULPIRIDA + DIAZEPAM + PIRIDOXINA	1	1	0
TAMSULOSINA CLORHIDRATO	8	8	0
TELMISARTAN	10	7	3
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	6	6	0
TEOFILINA	1	1	0
TERAZOSINA	1	1	0
TERBINAFINA	1	1	0
TERBUTALINA	1	1	0
TETRACAINA	1	0	1
TETRAZEPAM	6	5	1
TETRIDAMINA MALEATO	3	3	0
TIAMINA*	1	1	0
TIBOLONA	1	1	0
TIETILPERAZINA BIMALATO	2	2	0
TIMOLOL	3	3	0
TIMOLOL + BRIMONIDINA	2	2	0
TIMOLOL + DORZOLAMIDA	1	1	0
TIOCONAZOL	1	1	0
TIRAS REACTIVAS GLUCOSA SANGRE	14	13	1
TIRAS REACTIVAS GLUCOSA SANGRE	14	14	0
TIZANIDINA CLORHIDRATO	2	2	0
TOBRAMICINA	6	6	0
TOBRAMICINA + DEXAMETASONA	4	2	2
TOCOFEROL*	1	1	0
TOLTERODINA TARTRATO	3	3	0
TOPIRAMATO	4	4	0
TORASEMIDA	26	24	2
TRAMADOL	4	4	0
TRANDOLAPRIL + VERAPAMILO	3	3	0
TRAZODONA CLORHIDRATO	2	2	0
TRIAMCINOLONA	4	3	1
TRIFLUSAL	1	1	0
TRIMETAZIDINA	14	13	1
TRIMETOPRIM	2	2	0
TROXERUTINA	15	13	2
URSODEOXICOLICO ACIDO	4	4	0
VALPROICO ACIDO	2	2	0
VALSARTAN	19	19	0
VALSARTAN + AMLODIPINO	2	1	1
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	22	21	1

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
VENLAFAXINA	8	5	3
VERAPAMILO	1	1	0
VINCAMINA + PIRACETAM	1	1	0
ZOLPIDEM	14	14	0
ZOPICLON	1	1	0
ZUCLOPENTIXOL	1	1	0
ZZTR-DIACEREINA (D.O.E)	3	1	2

PROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x LSN	>3xLSN
CIANOCOBALAMINA + ACIDO FOLICO	1	1	0
PARACETAMOL + CODEINA	1	1	0
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0

C.- RUCAM

EXCLUIDA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACECLOFENACO	2	2	0
ACETILCISTEINA	2	2	0
ACETILSALICILICO ACIDO	1	1	0
ACICLOVIR	2	2	0
ACIDO FOLICO	1	1	0
ALENDRONICO ACIDO	1	1	0
ALMAGATO	4	4	0
ALPRAZOLAM	3	3	0
AMBROXOL	2	2	0
AMOXICILINA	2	2	0
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	2	2	0
ATORVASTATINA	4	4	0
AZITROMICINA	1	1	0
BETAHISTINA	3	3	0
BISOPROLOL	1	0	1
BRIVUDINA (D.O.E.)	1	1	0
BROMAZEPAM	2	2	0
BROMURO DE TIOTROPIO (D.O.E)	1	1	0
CABERGOLINA	1	1	0
CALAGUALA	2	2	0

EXCLUIDA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO PIDOLATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CANDESARTAN	2	1	1
CARBOCISTEINA	2	2	0
CARMELOSA SODICA*	1	1	0
CEFUROXIMA	2	2	0
CETIRIZINA CLORHIDRATO	2	2	0
CITALOPRAM	1	1	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	3	3	0
CLIOQUINOL	1	1	0
CLOBETASOL	2	2	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	4	4	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	3	3	0
CLORTALIDONA	1	0	1
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA	1	1	0
CONDROITINA SULFATO	1	1	0
DEANOL + HEPTAMINOL	1	1	0
DEXIBUPROFENO	1	1	0
DEXKETOPROFENO	2	2	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	1	1	0
DIMEMORFANO FOSFATO	1	1	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	4	4	0
DOMPERIDONA	2	2	0
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	1	1	0
EBASTINA	3	3	0
EBASTINA + PSEUDOEFEDRINA	1	1	0
ESCITALOPRAM	1	1	0
ESCOPOLAMINA	1	1	0
ESPIRONOLACTONA	2	1	1
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	2	2	0
EZETIMIBA	2	1	1
FAMCICLOVIR	1	1	0
FENOFIBRATO	3	3	0
FENTANILO	2	1	1
FERROGLICINA	1	1	0
FITOMENADIONA	1	1	0
FLECAINIDA ACETATO	1	0	1
FLUOCINOLONA	1	1	0
FLUOXETINA	1	1	0
FLUTRIMAZOL	1	1	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	2	2	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

EXCLUIDA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
FUSIDICO ACIDO	1	1	0
GINKGO BILOBA EXTO	1	1	0
GLIBENCLAMIDA	1	1	0
GLUCAGON CLORHIDRATO	1	1	0
GLUCOSAMINA	1	1	0
HIDROCORTISONA	1	1	0
HIERRO	1	1	0
IBUPROFENO	2	2	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
INDOMETACINA	1	1	0
INSULINA GLARGINA	1	1	0
INSULINA ISOFANICA	1	1	0
INSULINA LISPRO INTERMEDIA 25:75	1	1	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 300/12,5	1	1	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	1	1	0
ITRACONAZOL	1	1	0
KETOTIFENO FUMARATO	1	1	0
LACTITOL MONOHIDRATO	1	1	0
LACTULOSA	1	1	0
LATANOPROST	2	2	0
LEVOSULPIRIDA	1	1	0
LEVOTIROXINA	3	2	1
LOPERAMIDA	2	2	0
LORATADINA	2	2	0
LORAZEPAM	1	1	0
LOSARTAN	1	1	0
MEPIRAMINA	2	2	0
METAMIZOL	2	2	0
METFORMINA	3	3	0
METOTREXATO	1	0	1
MIRTAZAPINA	1	1	0
MUPIROCINA	2	2	0
NABUMETONA	1	1	0
NAPROXENO	1	1	0
NEBIVOLOL CLORHIDRATO	1	0	1
NIFEDIPINO	1	1	0
NISTATINA	1	1	0
NORFLOXACINO	1	1	0
OFLOXACINO	2	2	0
OMEPRAZOL	4	4	0
PANTOPRAZOL	1	1	0
PARACETAMOL	5	4	1

EXCLUIDA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
PAROXETINA	1	1	0
PIDOLATO	1	1	0
PLANTAGO OVATA	1	1	0
PREDNICARBATO	3	3	0
PREDNISOLONA	2	2	0
PREDNISONA	1	1	0
PREGABALINA	1	1	0
PROPRANOLOL	2	2	0
QUETIAPINA	1	1	0
RACECADOTRILO (D.O.E.)	2	2	0
RALOXIFENO CLORHIDRATO	1	1	0
RANITIDINA	1	1	0
RUPATADINA FUMARATO	1	1	0
RUSCOGENINA EN ASOCIACION	1	1	0
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	1	1	0
SERTRALINA	2	2	0
SILIMARINA	1	1	0
SIMVASTATINA	1	1	0
SOLIFENACINA SUCCINATO	1	1	0
SULPIRIDA	2	2	0
TELMISARTAN	1	1	0
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
TERBINAFINA	1	1	0
TIETILPERAZINA BIMALATO	1	1	0
TIMOLOL + BRIMONIDINA	2	2	0
TIZANIDINA CLORHIDRATO	1	1	0
TOBRAMICINA	3	3	0
TORASEMIDA	2	1	1
TRAZODONA CLORHIDRATO	1	1	0
TRIFLUSAL	1	1	0
TRIMETAZIDINA	1	1	0
TROXERUTINA	2	2	0
URSODEOXICOLICO ACIDO	2	2	0
ZZTR-DIACEREINA (D.O.E)	1	1	0

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACECLOFENACO	10	10	0
ACETICO ACIDO *	1	0	1
ACETILCISTEINA	5	5	0
ACETILSALICILATO LISINA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACETILSALICILICO ACIDO	1	1	0
ACICLOVIR	3	3	0
ACIDO CROMOGLICICO	2	1	1
ACIDO FOLICO	2	2	0
ACIDO IBANDRONICO	2	2	0
ALENDRONICO ACIDO	1	1	0
ALMAGATO	3	3	0
ALOPURINOL	3	2	1
AMBROXOL	7	6	1
AMLODIPINO	3	3	0
AMOROLFINA	1	1	0
AMOXICILINA	1	1	0
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	3	3	0
ATENOLOL	1	1	0
ATORVASTATINA	2	2	0
AZITROMICINA	2	2	0
BECLOMETASONA	1	1	0
BECLOMETASONA + CLIOQUINOL	3	3	0
BEMIPARINA	1	1	0
BETAHISTINA	4	4	0
BETAMETASONA	2	1	1
BIOTINA	1	1	0
BROMAZEPAM	1	1	0
BUDESONIDA	2	2	0
BUFLOMEDIL CLORHIDRATO	2	2	0
CALAGUALA	1	1	0
CALCIFEDIOL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	9	8	1
CALCIO FOSFATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO GLUBIONATO + CALCIO CARBONATO	1	1	0
CALCIPOTRIOL + BETAMETASONA	1	1	0
CALCITONINA	1	1	0
CANDESARTAN	2	2	0
CAPSAICINA	3	3	0
CARBOCISTEINA	2	1	1
CARMELOSA SODICA*	1	1	0
CARVEDIOL	1	1	0
CEFUROXIMA	4	4	0
CETIRIZINA CLORHIDRATO	1	1	0
CIANOCOBALAMINA	1	1	0
CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO	1	1	0

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
CICLOPIROX	3	3	0
CINITAPRIDA	2	2	0
CIPROFLOXACINO	3	2	1
CIPROHEPTADINA	1	1	0
CITALOPRAM	1	1	0
CLARITROMICINA	1	1	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	2	2	0
CLIOQUINOL	1	1	0
CLOBETASOL	1	1	0
CLONAZEPAM	3	3	0
CLONIXINATO DE LISINA	5	5	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	3	3	0
CLORAZEPATO + G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO + PIRIDOXINA	2	2	0
CLORTALIDONA	2	2	0
CLOTIAZEPAM	1	1	0
CLOTRIMAZOL	2	2	0
CODEINA	3	2	1
COLCHICINA + DICICLOVERINA	6	6	0
CONDROITINA SULFATO	3	3	0
DEANOL + HEPTAMINOL	2	2	0
DEFLAZACORT	1	1	0
DEXIBUPROFENO	1	1	0
DEKXETOPROFENO	2	2	0
DIAZEPAM	5	5	0
DIETILAMINOETIL DEXTRANO CLORHIDRATO	1	1	0
DIGOXINA	1	1	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	1	1	0
DIMEMORFANO FOSFATO	1	1	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	11	10	1
DOMPERIDONA	3	1	2
DOXAZOSINA	4	3	1
DULOXETINA	4	4	0
EBASTINA	4	2	2
EBASTINA + PSEUDOEFEDRINA	4	4	0
ELETRIPTAN	1	1	0
ENALAPRIL	1	1	0
ENOXAPARINA	2	2	0
ESCITALOPRAM	8	8	0
ESCOPOLAMINA	1	1	0
ESOMEPRAZOL	1	1	0
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	2	2	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ETIDRONICO ACIDO	1	1	0
ETOFENAMATO	5	4	1
EXTOS.ANTIADENOMA PROSTAT EN ASOCIACION	1	1	0
EZETIMIBA	1	1	0
FENOFIBRATO	2	2	0
FLUDROCORTISONA + NEOMICINA + POLIMIXINA B	1	1	0
FLUOCINONIDA	1	1	0
FLUOCORTINA BUTILO	2	2	0
FLUOXETINA	2	2	0
FLUTICASONA	1	1	0
FLUVASTATINA	1	1	0
FOLITROPINA BETA	1	1	0
FORMOTEROL + BUDESONIDA	3	3	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	1	1	0
FOSINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	0	1
FUSIDICO ACIDO	3	2	1
GABAPENTINA	1	1	0
GANIRELIX (D.O.E)	1	1	0
GEMFIBROZIL	1	1	0
GLICLAZIDA	1	1	0
GLIMEPIRIDE	1	1	0
GLUCOSAMINA	5	5	0
GONADOTROFINA CORIONICA (HCG)	1	1	0
HALAZEPAM	1	1	0
HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
HIDROCOLOIDE 7,2 x 5	1	1	0
HIDROXICLOROQUINA	1	1	0
HIDROXIZINA	2	2	0
HIERRO	3	3	0
IBUPROFENO	8	8	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
IMOQUIMOD	1	0	1
INDAPAMIDA	1	1	0
INDOMETACINA	3	3	0
INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA	1	1	0
INSULINA ISOFANICA	1	1	0
IPRATROPIO	1	1	0
IRBESARTAN	1	1	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	2	1	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	1	1	0
KETOPROFENO	1	1	0

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
KETOTIFENO FUMARATO	2	2	0
LACTITOL MONOHIDRATO	1	1	0
LACTULOSA	2	2	0
LANSOPRAZOL	2	2	0
LATANOPROST	1	1	0
LERCANIDIPINA	2	2	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	4	4	0
LEVODROPROPIZINA	1	1	0
LEVONORGESTREL + ESTRADIOL	1	1	0
LEVOTIROXINA	2	2	0
LITIO CARBONATO	1	1	0
LORATADINA	1	1	0
LORAZEPAM	3	3	0
LORMETAZEPAM	1	1	0
LOVASTATINA	1	1	0
MAGALDRATO	2	2	0
MEGESTROL ACETATO	1	1	0
MEPIRAMINA	4	3	1
METAMIZOL	13	12	1
METFORMINA	5	5	0
METILPREDNISOLONA	2	2	0
METOCLOPRAMIDA	3	2	1
MIANSERINA	1	1	0
MICONAZOL	1	1	0
MICONAZOL + INOSINA + GUANOSINA + VITAMINA F	2	2	0
MOLSIDOMINA	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	4	4	0
MUPIROCINA	3	1	2
NAFTIFINA CLORHIDRATO	1	1	0
NEOMICINA + METRONIDAZOL + MICONAZOL + POLIMIXINA B + CENTELLA ASIATICA	1	1	0
NITROFURANTOINA	1	0	1
NITROGLICERINA	1	1	0
NORTRIPTILINA	1	1	0
OLMESARTAN	1	1	0
OLOPATADINA HIDROCLORURO	1	1	0
OMEPRAZOL	7	7	0
PANTOPRAZOL	2	1	1
PARACETAMOL	12	11	1
PARACETAMOL + CODEINA	1	1	0
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	1	1	0
PARACETAMOL + TRAMADOL	2	2	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
PAROXETINA	1	1	0
PINAZEPAM	1	1	0
PLANTAGO OVATA	1	0	1
POLIMIXINA B + TRIMETOPRIMA	2	2	0
POLIVIDONA*	1	1	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	0	1
PRAVASTATINA	4	3	1
PREDNICARBATO	8	8	0
PREDNISONA	2	2	0
PREGABALINA	3	3	0
PRILOCAINA	1	1	0
PROPAFENONA	1	1	0
QUETIAPINA	2	2	0
RACECADOTRILO (D.O.E.)	1	1	0
RALOXIFENO CLORHIDRATO	1	1	0
RANELATO ESTRONCIO	1	1	0
REPAGLINIDA	2	2	0
RETINOL	1	1	0
RIFAXIMINA (D.O.E.)	1	1	0
RISEDRONATO SODICO	8	8	0
RIZATRIPTAN BENZOATO	1	1	0
RUPADINA FUMARATO	2	2	0
SALBUTAMOL	1	1	0
SALES PARA REHIDRATACION ORAL	4	3	1
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	2	2	0
SERTRALINA	1	1	0
SILIMARINA	1	1	0
SITAGLIPTINA	2	1	1
SODIO CLORURO*	1	0	1
SULBUTIAMINA	1	1	0
SULPIRIDA	1	1	0
TAMSULOSINA CLORHIDRATO	2	2	0
TELMISARTAN	1	1	0
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
TEOFILINA	1	1	0
TETRACAINA	1	0	1
TETRIDAMINA MALEATO	2	2	0
TIAMINA*	1	1	0
TOBRAMICINA	3	3	0
TORASEMIDA	2	1	1
TRIMETAZIDINA	2	2	0
TROXERUTINA	6	5	1
URSODEOXICOLICO ACIDO	2	2	0

IMPROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
VALSARTAN	2	2	0
VENLAFAXINA	1	1	0
VINCAMINA + PIRACETAM	1	1	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACARBOSA	3	3	0
ACECLOFENACO	6	5	1
ACENOCUMAROL	13	13	0
ACETAZOLAMIDA	1	1	0
ACETICO ACIDO *	1	0	1
ACETILCISTEINA	27	27	0
ACETILSALICILICO ACIDO	41	38	3
ACETILSALICILICO ACIDO + CODEINA	3	3	0
ACICLOVIR	2	2	0
ACIDO IBANDRONICO	2	2	0
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)	5	5	0
ALENDRONICO ACIDO	9	9	0
ALFUZOSINA	2	2	0
ALMAGATO	17	17	0
ALOPURINOL	24	24	0
ALPRAZOLAM	22	20	2
ALUMINIO	2	2	0
AMBROXOL	4	4	0
AMIODARONA CLORHIDRATO	6	6	0
AMITRIPTILINA	1	1	0
AMLODIPINO	22	20	2
AMOXICILINA	12	9	3
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	19	18	1
ANASTROZOL	1	1	0
ATENOLOL	5	5	0
ATORVASTATINA	42	39	3
AZELASTINA	3	3	0
AZITROMICINA	9	8	1
BACLOFENO	1	1	0
BARNIDIPINA	2	2	0
BECLOMETASONA	2	2	0
BECLOMETASONA + CLIOQUINOL	1	1	0
BECLOMETASONA DIPROPIONATO + FUMARATO FORMOTEROL DIHIDRATO	1	1	0
BEMIPARINA	1	1	0
BENCILPENICILINA (SODICA - PROCAINA - BENZATINA)	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
BETAHISTINA	4	4	0
BETAMETASONA	1	0	1
BETAXOLOL	1	1	0
BIOTINA	3	3	0
BISOPROLOL	18	17	1
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA	3	3	0
BRIMONIDINA	1	1	0
BRIVUDINA (D.O.E.)	1	1	0
BROMAZEPAM	5	3	2
BROMOCRIPTINA	1	1	0
BROMURO DE TIOTROPIO (D.O.E)	4	4	0
BUDESONIDA	2	2	0
BUFLOMEDIL CLORHIDRATO	3	3	0
BUPRENORFINA	2	2	0
CABERGOLINA	1	1	0
CALCIO CARBONATO + CALCIO GLUCOHEPTONATO + COLECALCIFEROL	6	6	0
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	16	15	1
CALCIO FOSFATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CALCIO PIDOLATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CANDESARTAN	14	12	2
CANDESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	4	3	1
CAPSAICINA	1	1	0
CAPTOPRIL	6	5	1
CARBENOXOLONA	1	1	0
CARBIMAZOL	2	2	0
CARBOCISTEINA	6	5	1
CARBOMERO*	5	5	0
CARMELOSA SODICA*	2	2	0
CARTEOLOL	1	1	0
CARVEDILOL	8	8	0
CEFDITORENO	2	2	0
CEFIXIMA	2	2	0
CEFUROXIMA	9	7	2
CELECOXIB	6	5	1
CETIRIZINA CLORHIDRATO	2	2	0
CIANOCOBALAMINA	1	1	0
CIANOCOBALAMINA + ACIDO FOLICO	3	3	0
CICLOPENTOLATO	1	1	0
CICLOPIROX	7	6	1
CILAZAPRIL	2	2	0
CINARIZINA	1	1	0
CINITAPRIDA	1	1	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
CIPROFLOXACINO	6	4	2
CIPROHEPTADINA	1	0	1
CITALOPRAM	9	8	1
CITICOLINA	2	2	0
CLARITROMICINA	4	4	0
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	5	4	1
CLOBETASOL	1	1	0
CLOCINIZINA + FENILPROPANOLAMINA	1	1	0
CLONAZEPAM	4	4	0
CLONIXINATO DE LISINA	2	2	0
CLOPERASTINA CLORHIDRATO	4	4	0
CLOPIDOGREL	11	11	0
CLORAZEPATO DIPOTASICO	6	5	1
CLOTRIMAZOL	1	1	0
CODEINA	7	6	1
COLCHICINA + DICICLOVERINA	2	2	0
COLESTIPOL CLORHIDRATO	1	1	0
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA	5	5	0
CONDROITINA SULFATO	5	4	1
DEANOL + HEPTAMINOL	1	1	0
DES LorATADINA (D.O.E.)	4	4	0
DEXAMETASONA	2	2	0
DEXCLORFENIRAMINA	4	4	0
DEXIBUPROFENO	3	3	0
DEKTOPROFENO	27	24	3
DEXTROMETORFAN	3	3	0
DEXTROPROPOXIFENO	1	0	1
DIAZEPAM	26	25	1
DIAZEPAM + PIRIDOXINA	2	2	0
DICLOFENACO	30	28	2
DIGOXINA	3	3	0
DIHIDROERGOCRISTINA + PIRACETAM	1	1	0
DILTIAZEM	4	4	0
DIMEMORFANO FOSFATO	3	3	0
DIOSMINA + HESPERIDINA	18	15	3
DISULFIRAM	2	2	0
DOBESILATO CALCICO	1	1	0
DOMPERIDONA	2	2	0
DONEPEZILO CLORHIDRATO	3	3	0
DORZOLAMIDA CLORHIDRATO	2	2	0
DOXAZOSINA	6	5	1
DOXICICLINA + TRIPSINA + QUIMOTRIPSINA	1	1	0
DULOXETINA	4	4	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
DUTASTERIDE	2	1	1
EBASTINA	6	5	1
EBASTINA + PSEUDOEFEDRINA	2	2	0
ENALAPRIL	11	11	0
ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	4	4	0
ENALAPRIL + NITRENDIPINO	1	1	0
ENOXAPARINA	4	2	2
EPINASTINA	2	2	0
EPROSARTAN	9	9	0
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
ESCITALOPRAM	8	8	0
ESCOPOLAMINA	1	1	0
ESOMEPRAZOL	14	13	1
ESPIRAMICINA + METRONIDAZOL	1	1	0
ESPIRONOLACTONA	3	3	0
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	10	9	1
ESTRADIOL	1	1	0
ESTREPTOQUINASA + ESTREPTODORNASA	5	5	0
ESTRIOL	2	2	0
ETILEFRINA	1	1	0
ETOFENAMATO	3	3	0
ETORICOXIB	5	5	0
EXTOS.ANTIADENOMA PROSTATA EN ASOCIACION	1	0	1
EZETIMIBA	15	15	0
FAMOTIDINA	2	2	0
FENILEFRINA	1	1	0
FENOFIBRATO	20	19	1
FENOXIMETILPENICILINA	1	1	0
FENTANILO	1	1	0
FEPRADINOL	1	0	1
FERROGLICINA	2	1	1
FINASTERIDA	1	1	0
FITOMENADIONA	1	1	0
FLECAINIDA ACETATO	3	3	0
FLUCONAZOL	4	2	2
FLUDROCORTISONA + NEOMICINA + POLIMIXINA B	1	1	0
FLUNARIZINA CLORHIDRATO	1	1	0
FLUOCINOLONA	2	1	1
FLUOCINONIDA	1	0	1
FLUOCORTOLONA	1	1	0
FLUOROMETOLONA	1	1	0
FLUOXETINA	5	5	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
FLURAZEPAM CLORHIDRATO	2	1	1
FLUTICASONA	2	2	0
FLUVASTATINA	29	28	1
FORMOTEROL + BUDESONIDA	6	6	0
FOSFOMICINA	1	1	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	3	3	0
FOSINOPRIL SODICO	1	1	0
FUROSEMIDA	14	12	2
FUSIDICO ACIDO	2	1	1
GABAPENTINA	1	1	0
GALANTAMINA	1	1	0
GEMFIBROZILLO	8	7	1
GINKGO BILOBA EXTO	5	5	0
GLIBENCLAMIDA	2	2	0
GLICLAZIDA	8	7	1
GLIMEPIRIDE	7	7	0
GLIPIZIDA	1	1	0
GLISENTIDA	1	0	1
GLUCOSAMINA	9	7	2
HALAZEPAM	3	3	0
HIDROCLOROTIAZIDA	2	2	0
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA	3	2	1
HIDROCORTISONA	5	5	0
HIDROCORTISONA + OXITETRACICLINA + POLIMIXINA B	3	3	0
HIDROQUINIDINA CLORHIDRATO	1	1	0
HIDROSMINA	5	5	0
HIDROXICLOROQUINA	1	1	0
HIDROXIZINA	5	4	1
HIERRO	6	6	0
HIPROMELOSA	5	5	0
HOMATROPINA	1	1	0
IBUPROFENO	56	54	2
IBUPROFENO ARGININA	4	4	0
IMIDAPRIL	1	1	0
IMIPRAMINA	1	1	0
INDAPAMIDA	1	1	0
INDOMETACINA	1	1	0
INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA	2	2	0
INSULINA BIFASICA	1	1	0
INSULINA DETEMIR	1	1	0
INSULINA GLARGINA	5	4	1
INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
INSULINA ISOFANICA	1	1	0
INSULINA LISPRO INTERMEDIA 25:75	4	4	0
IODO	1	1	0
IPRATROPIO	1	1	0
IPRATROPIO + SALBUTAMOL	1	1	0
IRBESARTAN	4	3	1
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 300/12,5	5	5	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	3	3	0
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 150/12,5	2	2	0
ISONIAZIDA + PIRIDOXINA	1	0	1
ISOSORBIDA	2	2	0
ITRACONAZOL	1	1	0
KETAZOLAM	5	5	0
KETOCONAZOL	8	8	0
KETOROLACO	2	2	0
KETOTIFENO FUMARATO	1	1	0
LACTITOL MONOHIDRATO	1	1	0
LACTULOSA	4	4	0
LAMOTRIGINA	2	2	0
LANSOPRAZOL	22	21	1
LATANOPROST	7	6	1
LEFLUNOMIDA	1	1	0
LERCANIDIPINA	5	3	2
LETOZOL	1	1	0
LEVETIRACETAM	1	1	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	4	4	0
LEVODROPROPIZINA	1	1	0
LEVOFLOXACINO	2	2	0
LEVOSULPIRIDA	3	3	0
LEVOTIROXINA	26	26	0
LISINOPRIL	4	3	1
LISINOPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	2	1	1
LOPERAMIDA	5	5	0
LORATADINA	1	1	0
LORATADINA + PSEUDOEFEDRINA	1	1	0
LORAZEPAM	27	23	4
LORMETAZEPAM	3	3	0
LORNOXICAM	3	3	0
LOSARTAN	4	4	0
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5	3	1	2
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA 100/25	3	3	0
LOVASTATINA	2	2	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
MAGALDRATO	1	1	0
MANIDIPINO	11	10	1
MEBEVERINA	1	1	0
MECISTEINA	1	1	0
MELOXICAM	5	5	0
MEPIRAMINA	6	6	0
METAMIZOL	26	25	1
METFORMINA	43	38	5
METFORMINA + PIOGLITAZONA	1	1	0
METFORMINA + ROSIGLITAZONA	1	1	0
METILPREDNISOLONA	4	4	0
METOCLOPRAMIDA	2	2	0
METOPROLOL + FELODIPINO	3	3	0
METOTREXATO	1	1	0
MICONAZOL + INOSINA + GUANOSINA + VITAMINA F	2	2	0
MIGLITOL	1	1	0
MIRTAZAPINA	2	1	1
MIZOLASTINA	1	1	0
MODAFINIL	1	1	0
MOMETASONA FUROATO	3	3	0
MONTELUKAST	2	2	0
MOXIFLOXACINO	2	2	0
MOXONIDINA	2	2	0
MUPIROCINA	1	0	1
NAPROXENO	6	5	1
NEOMICINA + BACITRACINA + POLIMIXINA B	1	1	0
NICARDIPINO	4	4	0
NIFEDIPINO	3	3	0
NIFLUMICO ACIDO	1	1	0
NIMODIPINO	4	3	1
NISOLDIPINO	1	1	0
NISTATINA	2	2	0
NITROFURANTOINA	1	1	0
NITROGLICERINA	8	8	0
NITROGLICERINA + CAFEINA	1	1	0
NORFLOXACINO	2	2	0
OFLOXACINO	3	3	0
OLANZAPINA	5	5	0
OLMESARTAN	4	4	0
OLMESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
OLOPATADINA HIDROCLORURO	1	1	0
OMEPRAZOL	88	84	4

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
OTILONIO BROMURO	2	2	0
OXACEPROL	1	1	0
OXCARBAZEPINA	1	1	0
OXITETRACICLINA	1	1	0
PANTOPRAZOL	15	15	0
PARACETAMOL	91	88	3
PARACETAMOL + CODEINA	3	2	1
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	12	10	2
PARACETAMOL + TRAMADOL	17	17	0
PAROXETINA	5	5	0
PENTOXIFILINA	7	7	0
PERINDOPRIL	4	4	0
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA	2	2	0
PIDOLATO	1	1	0
PIKETOPROFENO	3	3	0
PIMECROLIMUS	1	1	0
PIRIDOXINA	1	1	0
PIRISUDANOL	1	1	0
PIROXICAM	1	1	0
PLANTAGO OVATA	8	8	0
POLIVIDONA*	1	1	0
POLIVINILICO ALCOHOL	1	1	0
POTASIO	5	5	0
POTASIO ASCORBATO-ASPARTATO	1	1	0
PRAVASTATINA	13	13	0
PREDNICARBATO	5	5	0
PREDNISOLONA	2	2	0
PREDNISONA	7	7	0
PREGABALINA	2	2	0
PROGESTERONA	2	2	0
PROMESTRIENO	5	5	0
PROPRANOLOL	3	1	2
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0
QUINAPRIL	1	1	0
QUINAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
RABEPRAZOL	5	4	1
RACECADOTRILO (D.O.E.)	2	2	0
RAMIPRIL	7	6	1
RANELATO ESTRONCIO	1	1	0
RANITIDINA	4	3	1
REPAGLINIDA	12	10	2
RETINOL	6	6	0

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
RIFAXIMINA (D.O.E.)	2	2	0
RISEDRONATO SODICO	4	4	0
RISPERIDONA	1	1	0
RIVASTIGMINA	2	2	0
RIZATRIPTAN BENZOATO	1	1	0
ROSIGLITAZONA	1	1	0
ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDE	1	1	0
RUPATADINA FUMARATO	2	2	0
RUSCOGENINA EN ASOCIACION	1	1	0
SALBUTAMOL	15	15	0
SALES PARA REHIDRACION ORAL	2	2	0
SALICILATO DIETILAMINA + MIRTECAINA	1	1	0
SALMETEROL	1	1	0
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/250)	7	6	1
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/500)	5	5	0
SERENOA REPENS EXTO LIPIDO ESTEROLICO	4	4	0
SERTRALINA	4	4	0
SIMVASTATINA	25	21	4
SOLIFENACINA SUCCINATO	1	1	0
SULFASALAZINA	2	2	0
SULODEXIDA	1	1	0
SULPIRIDA	8	7	1
SULPIRIDA + DIAZEPAM	1	1	0
SULPIRIDA + DIAZEPAM + PIRIDOXINA	1	0	1
TAMSULOSINA CLORHIDRATO	6	6	0
TELMISARTAN	9	6	3
TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	6	6	0
TERAZOSINA	1	1	0
TERBINAFINA	1	1	0
TERBUTALINA	1	1	0
TETRAZEPAM	6	6	0
TETRIDAMINA MALEATO	2	2	0
TIETILPERAZINA BIMALATO	1	1	0
TIMOLOL	3	3	0
TIMOLOL + DORZOLAMIDA	1	1	0
TIOCONAZOL	1	1	0
TIZANIDINA CLORHIDRATO	1	1	0
TOBRAMICINA + DEXAMETASONA	4	2	2
TOCOFEROL*	1	1	0
TOLTERODINA TARTRATO	3	3	0
TOPIRAMATO	3	3	0
TORASEMIDA	20	20	0
TRAMADOL	3	3	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

POSIBLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
TRANDOLAPRIL + VERAPAMILO	2	2	0
TRAZODONA CLORHIDRATO	1	1	0
TRIAMCINOLONA	4	3	1
TRIMETAZIDINA	11	10	1
TRIMETOPRIM	2	2	0
TROXERUTINA	8	7	1
VALPROICO ACIDO	2	2	0
VALSARTAN	13	13	0
VALSARTAN + AMLODIPINO	2	1	1
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	22	21	1
VENLAFAXINA	8	4	4
VERAPAMILO	1	1	0
ZOLPIDEM	13	13	0
ZOPICLON	1	1	0
ZUCLOPENTIXOL	1	1	0
ZZTR-DIACEREINA (D.O.E)	3	1	2

PROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ACARBOSA	1	1	0
ACETILCISTEINA	1	0	1
ACETILSALICILICO ACIDO	4	3	1
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)	1	1	0
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (5600 UI)	1	1	0
ALMAGATO	1	1	0
ALOPURINOL	5	5	0
ALPRAZOLAM	1	1	0
AMLODIPINO	1	1	0
AMOXICILINA	1	1	0
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	2	2	0
ATENOLOL + CLORTALIDONA	1	0	1
ATORVASTATINA	9	8	1
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	1	1	0
CANDESARTAN	1	0	1
CARBOCISTEINA	1	1	0
CARVEDILOL	2	2	0
CEFUROXIMA	1	1	0
CELECOXIB	1	0	1
CIPROFLOXACINO	1	1	0
CIPROFLOXACINO + FLUOCINOLONA	1	1	0
CLOPIDOGREL	1	1	0

PROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
DESLORATADINA (D.O.E.)	2	1	1
DIAZEPAM	1	1	0
ENALAPRIL	1	0	1
EPROSARTAN	3	3	0
EPROSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
ESPIRONOLACTONA	2	2	0
EZETIMIBA	1	1	0
FENOFIBRATO	1	1	0
FLUVASTATINA	1	1	0
FOSFOMICINA-TROMETAMOL	1	1	0
FUROSEMIDA	1	1	0
HIDROCLOROTIAZIDA	1	1	0
HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDA	1	1	0
HIERRO	3	3	0
IBUPROFENO	7	7	0
IBUPROFENO ARGININA	1	1	0
IRBESARTAN	1	1	0
ISONIAZIDA + PIRIDOXINA	1	1	0
LANSOPRAZOL	1	1	0
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	2	0	2
LEVOSULPIRIDA	1	1	0
LORAZEPAM	3	2	1
LORMETAZEPAM	2	2	0
MERCAPTOPURINA	1	1	0
METAMIZOL	1	1	0
METFORMINA	3	2	1
MOXIFLOXACINO	1	1	0
NAPROXENO	1	1	0
OMEPRAZOL	8	6	2
PARACETAMOL	8	6	2
PARACETAMOL + TRAMADOL	2	2	0
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA	1	1	0
PIMECROLIMUS	1	1	0
POLIVIDONA*	1	1	0
PRAVASTATINA	1	1	0
PROPRANOLOL	1	1	0
PROTEINSUCCINILATO DE HIERRO	1	1	0
RAMIPRIL	1	1	0
RISPERIDONA	1	1	0
SALBUTAMOL	1	1	0
SIMVASTATINA	5	4	1
TIBOLONA	1	1	0
TOPIRAMATO	1	1	0

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

PROBABLE			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
TORASEMIDA	2	2	0
TRAMADOL	1	1	0
VALSARTAN	3	3	0

DEFINIDA			
P.A.	P. ESTUDIO TOTAL	1-2 x ULN	>3xULN
ALENDRONATO + COLECALCIFEROL (2800 UI)	1	1	0
ALOPURINOL	1	1	0
AMOXICILINA	1	1	0
AMOXICILINA + CLAVULANICO ACIDO	1	1	0
ATORVASTATINA	1	0	1
CANDESARTAN	1	1	0
DICLOFENACO	1	1	0
ENALAPRIL	1	1	0
GLIBENCLAMIDA	1	1	0
OMEPRAZOL	2	1	1
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	1	1	0
RANITIDINA	1	1	0
REPLAGLINIDA	1	1	0
SALMETEROL + FLUTICASONA (50/500)	1	1	0
TORASEMIDA	1	1	0

Anexo 3: Valores de OR para los principios activos prescritos en la población de estudio

P.A.	OR	IC95%	RR	IC95%
ACECLOFENACO	1,7	0,71-4,13	1,23	0,94-1,62
ACETILCISTEINA	1,31	0,73-2,37	1,12	0,90-1,40
ACETILSALICILICO ACIDO	0,84	0,53-1,32	0,92	0,74-1,14
ALOPURINOL	1,78	0,93-3,44	1,25	1,02-1,54
ALPRAZOLAM	0,86	0,47-1,57	0,93	0,71-1,23
AMBROXOL	1,37	0,52-3,65	1,14	0,81-1,60

P.A.	OR	IC95%	RR	IC95%
AMLODIPINO	1,32	0,67-2,64	1,13	0,87-1,45
AMOXICILINA	1,14	0,49-2,70	1,06	0,76-1,48
ATORVASTATINA	1,22	0,77-1,95	1,09	0,91-1,31
AZITROMICINA	1,26	0,47-3,41	1,1	0,77-1,59
BISOPROLOL	1,23	0,57-2,68	1,09	0,81-1,47
BROMAZEPAM	0,95	0,31-2,94	0,98	0,61-1,58
CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROL	1,93	0,92-4,11	1,29	1,03-1,60
CANDESARTAN	1,41	0,65-3,11	1,15	0,88-1,52
CAPTOPRIL	1,26	0,31-5,33	1,1	0,66-1,84
CARBOCISTEINA	0,7	0,29-1,68	0,84	0,54-1,30
CEFUROXIMA	2,73	0,93-8,61	1,41	1,10-1,81
CELECOXIB	1,17	0,33-4,28	1,07	0,66-1,74
CICLOPIROX	0,94	0,33-2,69	0,97	0,62-1,53
CIPROFLOXACINO	0,69	0,27-1,73	0,83	0,52-1,32
CITALOPRAM	1,32	0,47-3,80	1,12	0,77-1,63
CLEBOPRIDA + DIMETICONA	1,86	0,59-6,18	1,27	0,91-1,77
CLORAZEPATO DIPOTASICO	5,06	0,61-112,05	1,58	1,16-2,15
CODEINA	1,04	0,38-2,93	1,02	0,67-1,55
CONDROITINA SULFATO	0,94	0,33-2,69	0,97	0,62-1,53
DESLORATADINA (D.O.E.)	2,52	0,46-18,17	1,38	0,92-2,07
DESKETOPROFENO	1,92	0,94-3,96	1,29	1,04-1,59
DIAZEPAM	2,14	1,06-4,36	1,33	1,09-1,62
DICLOFENACO	1,66	0,86-3,24	1,23	0,99-1,52
DIOSMINA + HESPERIDINA	1,39	0,74-2,60	1,15	0,91-1,44
DOMPERIDONA	1,47	0,38-6	1,17	0,75-1,84
DOXAZOSINA	1,9	0,53-7,36	1,28	0,88-1,84
EBASTINA	0,76	0,32-1,81	0,88	0,58-1,33
ENALAPRIL	0,97	0,42-2,27	0,99	0,69-1,42
ENOXAPARINA	5,07	0,61-112,35	1,58	1,16-2,15
ESOMEPRAZOL	1,82	0,69-4,97	1,26	0,94-1,69
ESPIRONOLACTONA	0,64	0,21-1,90	0,8	,46-1,4
ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS OMEGA 3	1,21	0,48-3,11	1,09	0,76-1,55
ETOFENAMATO	1,34	0,39-4,75	1,13	0,73-1,75
EZETIMIBA	3,09	1,07-9,59	1,45	1,16-1,82
FENOFIBRATO	1,95	0,90-4,28	1,29	1,03-1,62
FLUVASTATINA	1,78	0,91-3,51	1,25	1,01-1,55
FUROSEMIDA	0,68	0,32-1,45	0,83	0,57-1,21
FUSIDICO ACIDO	5,07	0,61-112,35	1,58	1,16-2,15
GEMFIBROZILLO	0,75	0,28-2,01	0,87	0,54-1,40
GLICLAZIDA	0,68	0,26-1,78	0,82	0,50-1,34
GLUCOSAMINA	1,4	0,57-3,52	1,15	0,84-1,58
HIDROCLOROTIAZIDA	4,21	0,48-95,61	1,53	1,07-2,21
HIDROXIZINA	0,83	0,26-2,66	0,92	0,54-1,55
IBUPROFENO	1,04	0,70-1,54	1,02	0,86-1,20

Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

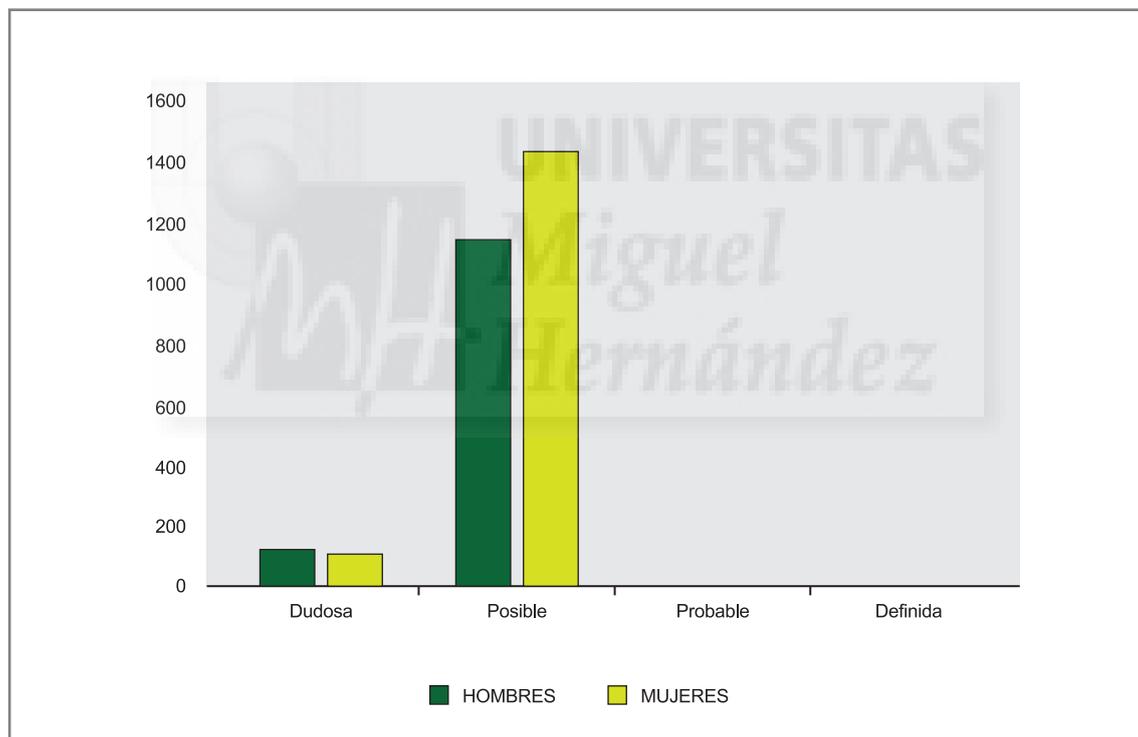
P.A.	OR	IC95%	RR	IC95%
INSULINA GLARGINA	1,26	0,31-5,33	1,1	0,66-1,84
IRBESARTAN	0,69	0,18-2,58	0,83	0,43-1,59
IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA (300/25) MG	5,06	0,61-112,05	1,58	1,16-2,15
LANSOPRAZOL	1,09	0,58-2,07	1,04	0,8-1,35
LATANOPROST	1,11	0,35-3,65	1,05	0,66-1,66
LERCANIDIPINA	5,92	0,73-128,57	1,61	1,23-2,11
LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO	2,11	0,6-8,05	1,32	0,94-1,85
LEVOTIROXINA	2,71	1,25-5,98	1,42	1,18-1,70
LORAZEPAM	0,72	0,43-1,22	0,85	0,66-1,10
MANIDIPINO	1,44	0,52-4,09	1,16	0,82-1,65
MEPIRAMINA	0,91	0,37-2,24	0,96	0,64-1,42
METAMIZOL	0,77	0,48-1,25	0,88	0,70-1,11
METFORMINA	1,13	0,71-1,79	1,05	0,87-1,28
METOCLOPRAMIDA	0,83	0,21-3,34	0,92	0,49-1,71
MUPIROCINA	2,52	0,46-18,17	1,38	0,92-2,07
NAPROXENO	1,34	0,39-4,75	1,13	0,73-1,75
OMEPRAZOL	1,02	0,73-1,43	1,01	0,87-1,17
PANTOPRAZOL	0,94	0,45-1,96	0,97	0,7-1,34
PARACETAMOL	1,15	0,83-1,61	1,07	0,93-1,23
PARACETAMOL + CODEINA + ASCORBICO ACIDO	0,99	0,41-2,39	0,99	0,68-1,44
PLANTAGO OVATA	0,69	0,27-1,73	0,83	0,52-1,32
PRAVASTATINA	0,78	0,38-1,61	0,89	0,63-1,25
PROPRANOLOL	4,21	0,48-95,61	1,53	1,07-2,21
RABEPRAZOL	0,59	0,16-2,09	0,76	0,39-1,49
RAMIPRIL	3,38	0,66-23,17	1,48	1,08-2,03
RANITIDINA	0,83	0,24-2,93	0,92	0,52-1,62
REPAGLINIDA	0,83	0,37-1,87	0,91	0,63-1,33
SALES PARA REHIDRATAACION ORAL	1,4	0,29-7,40	1,15	0,67-1,97
SIMVASTATINA	0,66	0,39-1,11	0,81	0,62-1,06
SULPIRIDA	1,54	0,52-4,73	1,19	0,83-1,70
TELMISARTAN	1,15	0,42-3,17	1,06	0,72-1,57
TETRAZEPAM	0,62	0,19-1,99	0,78	0,43-1,44
TORASEMIDA	1,04	0,55-1,95	1,02	0,78-1,32
TRIMETAZIDINA	1,06	0,45-2,54	1,03	0,72-1,46
TROXERUTINA	0,89	0,4-1,98	0,95	0,66-1,35
VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA	1,2	0,57-2,55	1,08	0,81-1,44
VENLAFAXINA	1,68	0,46-6,68	1,23	0,82-1,84

Anexo 4. Análisis de los factores de riesgo tras aplicar el algoritmo de Naranjo

a.- Sexo

Para la población de estudio (n=447):

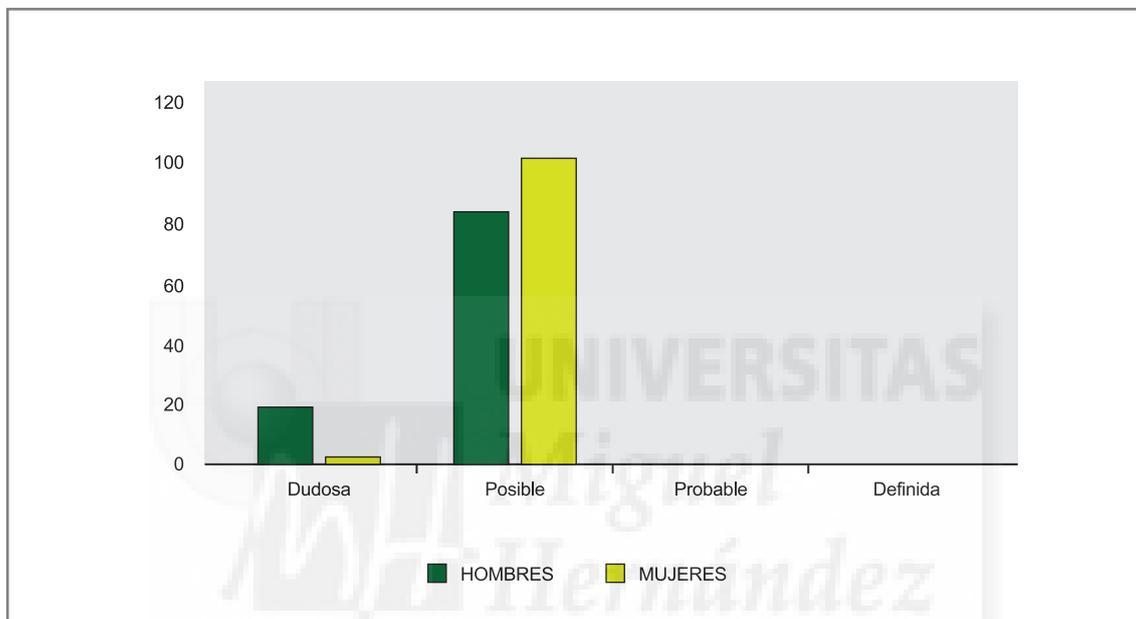
	H	M
DUDOSA	109	99
POSIBLE	1169	1470
PROBABLE	1	3
DEFINIDA	0	0



Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos
en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

En pacientes con alteraciones superiores a 3 veces el LSN:

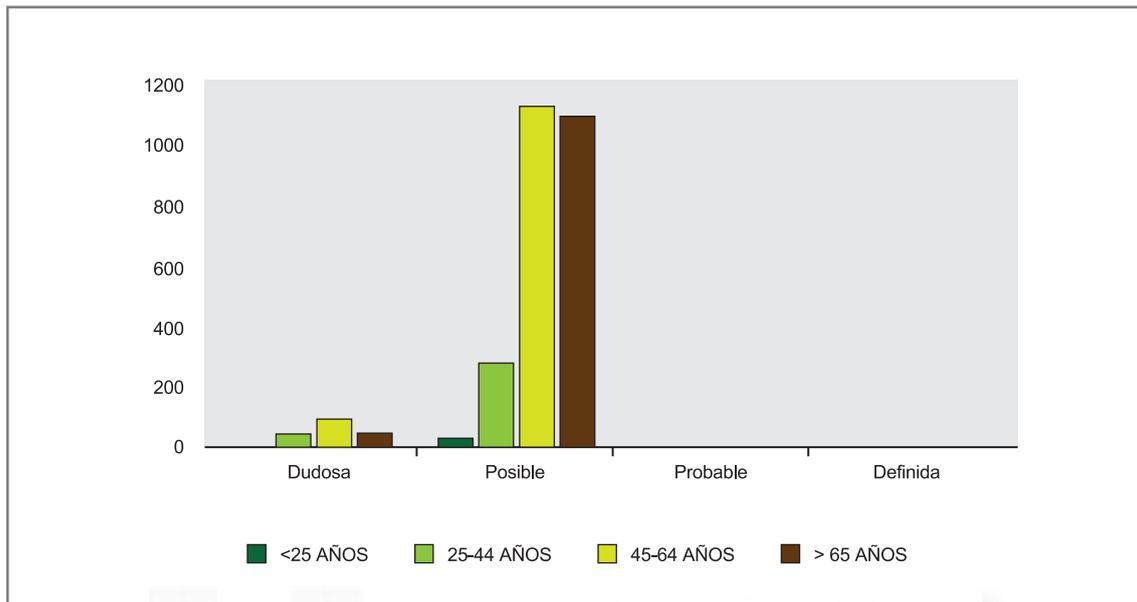
	H	M
DUDOSA	20	2
POSIBLE	86	103
PROBABLE	0	0
DEFINIDA	0	0



b.- Edad

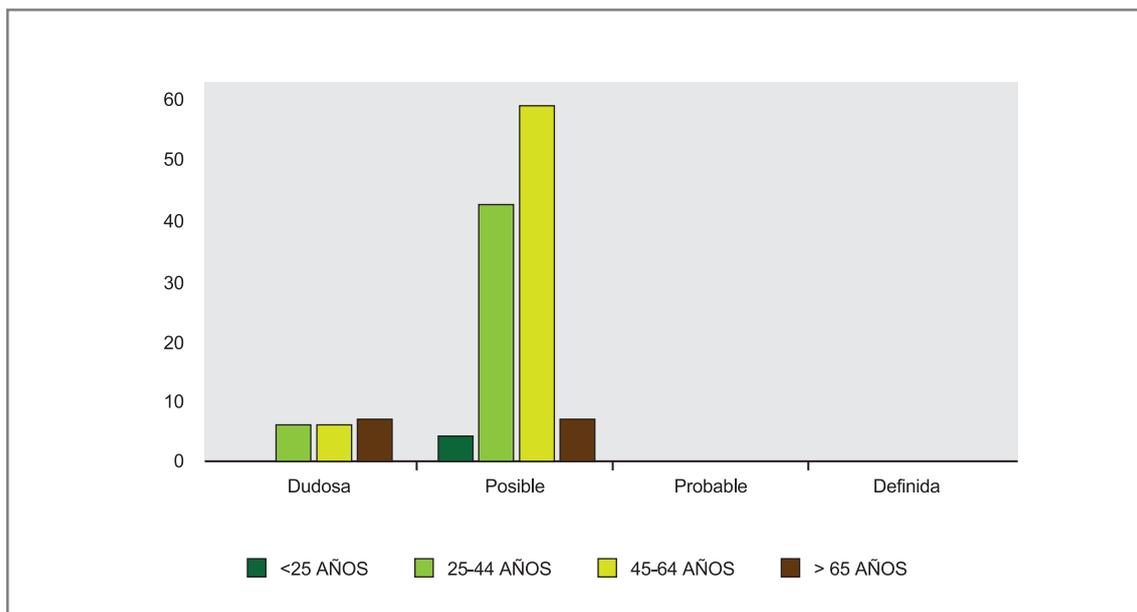
Para la población de estudio (n=447):

	<25	25-44	45-64	>65
DUDOSA	6	38	119	42
POSIBLE	14	276	1159	1129
PROBABLE	0	3	1	0



En pacientes con alteraciones superiores a 3 veces el LSN:

	<25	25-44	45-64	>65
DUDOSA	0	7	7	8
POSIBLE	5	43	59	8
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINIDA	0	0	0	0



Alteraciones analíticas hepáticas relacionadas con el consumo de fármacos en los Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana

c.- Diagnósticos

Para la población de estudio (n=447):

DIAGNÓSTICO	DUDOSA	POSIBLE
ALCOHOL	22	178
SUSTANCIAS DE ABUSO	11	78
HEPATITIS AGUDA	4	37
HEPATITIS O ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	10	114
OTRAS	12	106

En pacientes con alteraciones superiores a 3 veces el LSN:

DIAGNÓSTICO	DUDOSA	POSIBLE
ALCOHOL	6	7
SUSTANCIAS DE ABUSO	6	8
HEPATITIS AGUDA	0	0
HEPATITIS O ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	0	0
OTRAS	0	5

d.- Conocimiento previo

Para la población de estudio (n=447):

CONOC. PREVIO/PROBABILIDAD	DUDOSA	POSIBLE	PROBABLE	DEFINIDA
ALTO-MEDIO	26	512	0	0
BAJO	104	1284	0	0
NO	72	794	0	0

En pacientes con alteraciones superiores a 3 veces el LSN:

CONOC. PREVIO/PROBABILIDAD	DUDOSA	POSIBLE	PROBABLE
ALTO-MEDIO	3	33	0
BAJO	12	93	0
NO	4	50	0



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández





