

TESIS DOCTORAL
Programa de Doctorado en Farmacología y Fisiología



**CARACTERIZACIÓN DE LA HEPATITIS POR
MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA:
PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA PROACTIVA POR
SEÑALES DE LABORATORIO**

DOCTORANDA: LAURA PEDRAZA SEPÚLVEDA
Farmacóloga clínica
Universidad Autónoma de Madrid

DIRECTORA: Dra. Elena Ramírez García
Servicio de farmacología clínica
Hospital Universitario La Paz

CODIRECTOR: Dr. José A. Carnicero Carreño
Fundación para la investigación
Biomédica del Hospital Universitario de Getafe.

TUTOR: Dr. Jesús A. Frías Iniesta
Jefe del servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario La Paz - Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

2021

Dedicatoria

A mi Nonno.

Agradecimientos

Por fin ha concluido este duro camino de aprendizaje y dedicación. No sería justo cerrar esta etapa sin tener en cuenta a todas las instituciones y personas que ayudaron con este trabajo de una u otra forma.

En primer lugar, agradecer al servicio de farmacología clínica del Hospital de la Paz y de geriatría del Hospital de Getafe, por abrirme las puertas y ser indispensables para la organización y ejecución de este trabajo, así como a los pacientes de ambas entidades sin los cuales no se avanzaría en la ciencia.

A la Dra. Elena Ramírez García, cuyo apoyo, dedicación y guía fueron claves para mi aprendizaje, lo mismo que su generosidad al compartir su tiempo, energía y conocimiento durante todo este camino.

A mi codirector, José, y a mi tutor, Dr. Jesús Frías, por confiar en este proyecto y entregarme sus gentiles aportaciones.

A todos mis colegas farmacólogos clínicos, cuya labor nunca para de sorprenderme y enseñarme, en esta hermosa especialidad que salva muchas vidas con vigilancia, investigación e innovación constante. Especialmente a Olguis, por su revisión cuidadosa y sus valiosas sugerencias, además de su ejemplo de responsabilidad, eres pope y parcera.

A la familia FIBHUG, a la par que amigos, con quienes aprendí que se puede trabajar en proyectos europeos con la misma pasión con la que se hacen huelgas y solicitudes de dimisión. En especial a Leo por contagiarme la sed de investigación y por ser alguien de quien aprendo cada día algo nuevo y diferente. A Franny y Mary por ser mis “pepe grillo”. A Moni, Ire, Chueca y muchos más nombres de personas con las que he compartido y con las que aún crezco: gracias por aguantarme y ser exquisitos compañeros.

A mis amigos de la vida, que tengo cerca y a los que no, gracias por todos los granitos de arena a diario. Les agradezco todo el apoyo y la constante fortaleza que me han brindado.

A toda mi familia: siempre me he sentido orgullosa y maravillada de ustedes, sin duda les debo todo lo que soy, especialmente a mi madre y hermanas por ser mis pilares de existir, sentir, pensar, sacudirme, levantarme y continuar. A mi padre, por cultivarme la curiosidad para la investigación.

A Diego, mi amor infinito, por ser ambas manos en el hogar y la vida mientras yo las tenía en un computador... Sin tu apoyo y amor no es lo mismo la vida. Y por último, a mi mejor maestro, Luis Ramón, mi motor para cualquier camino que recorro: espero dejarte lo mejor de mí y verte crecer siempre feliz.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	10
1.1. LA FARMACOVIGILANCIA	11
1.2. PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA	19
1.3. PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA POR SEÑALES DE LABORATORIO.....	27
1.3.1. VENTAJAS DEL PFVHSL	32
1.3.2. LIMITACIONES DEL PFVHSL	33
1.4. LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ANCIANOS	33
1.5. HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS.....	35
1.6. HEPATOTOXICIDAD EN ANCIANOS	45
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
2.1. HIPÓTESIS	50
2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.....	50
2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	50
3. DISEÑO Y POBLACION	52
3.1. DISEÑO.....	53
3.2. POBLACIÓN	53
4. METODOLOGÍA	54
4.1. PARTE 1 - PROSPECTIVA.....	55
4.2. PARTE 2 - IDENTIFICACIÓN DE LAS DILI.....	56
4.2.1. LA DEFINICIÓN DE LAS SEÑALES DE LABORATORIO DEL PROGRAMA:	56
4.2.2. EL PROCESO DEL HUG PARA LA DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAMG	56
4.2.3. RECOGIDA DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES.	58
4.2.4. NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAMG.....	58
4.3. PARTE 3 - BASE DE DATOS.	59
4.4. PARTE 4 - RETROSPECTIVA	60
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	64
5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO	64
5.3. LA TASA DE INCIDENCIA DE DILI	64
5.4. CÁLCULO DE LA PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN EN DILI	65
5.5. CÁLCULO DE DDD EN DILI	65
5.6. CÁLCULO DEL CAMBIO DE LA PRUEBA DE LABORATORIO POR DÍA	66
5.7. MODELOS PREDICTIVOS.....	68
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS, REGULATORIAS Y CRONOGRAMA.....	69
7. RESULTADOS	72
7.1. RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA EN HUG	73
7.1.1. PROYECTO PILOTO (APRÓX. 2 AÑOS):.....	73
7.1.2. PROYECTO PROSPECTIVO (14 MESES):.....	73
7.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA DEL HULP Y HUG	74
7.2.1. INCIDENCIA Y PROLONGACIÓN DE ESTANCIA HOSPITALARIA.	74
7.2.2. DURACIÓN DE LA ESTANCIA DE DILI	76
7.2.3. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES.	77
7.2.3.1. DILI SEGÚN SEXO Y EDAD.....	78
7.2.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE DILI	81
7.2.4.1. DILI SEGÚN EL FENOTIPO DE LA DILI.....	84
7.2.4.2. SEVERIDAD DE LAS DILI	85
7.2.4.3. DESENLACE Y CRONIFICACIÓN DE LAS DILI.....	86
7.2.4.4. INFORMACIÓN DE LA DILI EN LA HISTORIA CLÍNICA	86
7.2.4.5. DILI QUE CAUSAN HOSPITALIZACIÓN VS. DILI DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	87
7.2.4.6. DILI SEGÚN COMORBILIDADES	89
7.2.5. FÁRMACOS SOSPECHOSOS EN LA DILI.....	103

7.2.5.1.	CAUSALIDAD DE DILI SEGÚN EL ALGORITMO RUCAM.....	103
7.2.5.2.	CARACTERÍSTICAS DE LAS DILI SEGÚN LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS MÁS FRECÜENTES.....	103
7.2.5.3.	INCIDENCIA DE DILI POR DDD.....	108
7.2.5.4.	GRUPOS Y SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS ATC SOSPECHOSOS DE DILI.....	108
7.2.5.5.	CO-MEDICACIÓN EN LA DILI.....	117
7.3.	MODELO PREDICTIVO.....	119
7.3.1.	MODELO SEGÚN FENOTIPO.....	119
7.3.2.	MODELO SEGÚN SEVERIDAD.....	120
7.3.3.	MODELO SEGÚN DILI DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.....	120
7.3.4.	MODELO SEGÚN CRONIFICACIÓN.....	121
7.3.5.	MODELO EN DILI DE MÁS DE 4 MEDICAMENTOS.....	121
7.3.6.	MODELO EN DILI DE MÁS DE 10 MEDICAMENTOS.....	122
7.4.	MODELO PREDICTIVO DE REGRESIONES LOGÍSTICAS PARSIMONIOSOS.....	122
7.5.	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA.....	124
8.	DISCUSION.....	127
8.1.	DISCUSIÓN GENERAL: IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA.....	128
8.2.	DISCUSIÓN ESPECÍFICA.....	132
8.2.1.	INCIDENCIA DE DILI Y PROLONGACIÓN DE LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA.....	132
8.2.2.	CARACTERÍSTICAS DE LAS DILI.....	135
8.2.3.	MEDICACIÓN SOSPECHOSA.....	144
8.3.	MODELOS PREDICTIVOS.....	150
8.4.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	153
9.	CONCLUSIONES.....	158
10.	BIBLIOGRAFIA.....	160
11.	ANEXOS.....	173
	Anexo 1. Aprobación Comité de Ética para inicio de la implementación del PFVHSL174	
	Anexo 2. Aprobación Comité de Ética para inicio de la implementación del PFVHSL175	
	Anexo 3. Figuras suplementarias.....	176
	Anexo 4. Tablas suplementarias.....	186
	Anexo 5. Publicaciones del trabajo.....	215

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Criterios de laboratorio para DILI.....	40
Tabla 2.	Variables recogidas al inicio.....	59
Tabla 3.	Variables recogidas de forma retrospectiva.....	60
Tabla 4.	Comorbilidades.....	61
Tabla 5.	Pruebas de laboratorio.....	62
Tabla 6.	Valores de normalización de las variables de laboratorio.....	67
Tabla 7.	Prolongación de la hospitalización por servicio.....	77
Tabla 8.	Características generales de los pacientes con DILI.....	78
Tabla 9.	DILI según sexo y edad.....	79
Tabla 10.	Características de los casos de DILI.....	82
Tabla 11.	Características de laboratorio de los casos de DILI.....	83
Tabla 12.	DILI según fenotipo.....	84
Tabla 13.	RAM como causa de hospitalización o durante la hospitalización.....	88
Tabla 14.	Características por comorbilidades.....	99
Tabla 15.	Características de los DILI por los medicamentos sospechosos más frecuentes.....	105
Tabla 16.	Incidencias de fármacos sospechosos más comunes.....	108
Tabla 17.	Características de los grupos ATC de los medicamentos sospechosos más frecuentes.....	110

Tabla 18. Características de los subgrupos de medicamentos ATC.....	113
Tabla 19. Fármacos concomitantes desglosados por cantidad de medicación concomitante.....	117
Tabla 20. Modelos parsimoniosos de regresión logística (variables explicativas, odds ratio e intervalo de confianza del 95%, área bajo la curva).....	124
Tabla 21. Validación de los modelos saturados.....	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cambios fisiológicos	47
Figura 2. Ecuación - Incidencia DILI por hospitalización.....	65
Figura 3. Ecuación - Consumo fármaco sospechoso DDD (DILI HULP/DH).....	66
Figura 4. Ecuación - Incidencia de casos de DILI.....	66
Figura 5. Cronograma.....	71
Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de casos HUG.....	74
Figura 7. Diagrama de flujo de la selección de casos HULP.....	76
Figura 8. Curvas ROC - Los modelos parsimoniosos.....	124
Figura 9. Curvas ROC del modelo saturado	126

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación Comité de Ética para inicio de la implementación del PFVHSL	174
Anexo 2. Aprobación Comité de Ética para inicio de la implementación del PFVHSL	175
Anexo 3. Figuras suplementarias.....	176
Figura 1s. Algoritmo de RUCAM.....	176
Figura 2s. Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según medicamentos sospechosos más comunes.....	177
Figura 3s Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según el grupo terapéutico ATC de los medicamentos sospechosos..	178
Figura 4s. Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según el subgrupo terapéutico ATC de los medicamentos sospechosos.	179
Figura 5s. Modelo simple de regresión logística por fenotipo hepatocelular vs. colestásico/mixto.....	180
Figura 6s. Modelo simple de regresión logística por severidad (moderada/severa vs. leves).....	181
Figura 7s. Modelo simple de regresión logística por Causa (Durante hospitalización vs. Causan hospitalización).....	182
Figura 8s. Modelo simple de regresión logística por Cronicidad (Cronifica vs. No cronifica).	183
Figura 9s. Modelo simple de regresión logística por medicamentos concomitantes (>4 medicamentos vs. <4).....	184
Figura 10s. Modelo simple de regresión logística por co-medicación (>10 medicamentos vs. <10)	185
Anexo 4. Tablas suplementarias	186
Tabla 1s. Características de los pacientes según Hospital	186
Tabla 2s. Características de las DILI según su severidad	187
Tabla 3s. Características de las DILI según su desenlace y cronificación.....	189
Tabla 4s. Características de los DILI según la recogida de la anormalidad en los parámetros de laboratorio Y RAM en el informe de alta.....	191

Tabla 5s. Características de las DILI según el algoritmo de causalidad RUCAM	193
Tabla 6s. Modelos logísticos - Fenotipo Hepatocelular vs. Colestásica/mixta... ..	195
Tabla 7s. Modelos logísticos - Severidad (moderada/severa vs. leve)	198
Tabla 8s. Modelos logísticos - Causa (Durante hospitalización vs. Causan hospitalización)	201
Tabla 9s. Modelos logísticos - Cronificación (Cronifica vs. No cronifica).....	204
Tabla 10s. Modelos logísticos - medicamentos concomitantes (>4 medicamentos Vs. ≤4 medicamentos).....	207
Tabla 11s. Modelos logísticos - medicamentos concomitantes (>10 vs. ≤10 medicamentos)	210
Tabla 12s. Validación de los modelos simples	213
Anexo 5. Publicaciones del trabajo	215



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La farmacovigilancia se considera una disciplina creciente y cambiante. A pesar de todas las redes cooperativas creadas para la identificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), aún existen muchos lugares (centros clínicos pequeños y de complejidad intermedia, entre otros) en los que la farmacovigilancia se obstaculiza por la falta de programas evaluadores y de estrategia notificadora. Si añadimos a esta situación la vulnerabilidad de ciertas poblaciones, estos obstáculos se intensifican.

MATERIALES Y MÉTODOS: Proyecto cooperativo entre dos hospitales que consta de dos partes: 1) Parte prospectiva de implementación de una farmacovigilancia proactiva en un centro de complejidad intermedia en una población definida, por medio de un Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por señales de Laboratorio (PFVHSL), con la evaluación, seguimiento e identificación de un farmacólogo clínico para las hepatitis inducidas por medicamentos (sus siglas en inglés DILI); y 2) Parte retrospectiva de evaluación de una base de datos de casos de DILI identificados por el PFVHSL en pacientes >65 años del Hospital Universitario de Getafe (2 años) y el Hospital Universitario La Paz (8 años), en la que se realiza un análisis descriptivo de los determinantes de causalidad de DILI, medicamentos sospechosos, incidencia de morbilidades en DILI, patrones de laboratorio, evolución y desenlaces.

RESULTADOS: Tras la implementación del programa en el Hospital de Getafe y la incorporación de los datos del Hospital La Paz, se detectaron 458 casos de DILI en 441 pacientes, El 30,85% de los casos fueron causante de la hospitalización y el 69,15% se detectaron durante la hospitalización. La edad media de los casos con DILI fue 76,61 años (Desviación Estándar (DE) 7,92), el 54,42% fueron mujeres. La incidencia fue de 76,33/10.000 ingresos hospitalarios (IC 95% 60,78 – 95,13). La prolongación de la estancia hospitalaria global fue de 14,30 días (DE 24,11). La toma de más de 4 fármacos estuvo presente en el 86,84% de los pacientes y entre ellos, el 39,68% tomaba más de 10 fármacos. El fenotipo hepatocelular fue el más frecuentemente hallado entre las DILI (53,41%). El 64,99% de los casos de DILI tuvo un índice de severidad leve y, en el 55,20% de los fármacos evaluados la RUCAM (Russel Uclaf causality assessment method) indicó que la relación causal era altamente probable. Los fármacos más frecuentemente involucrados fueron paracetamol (50 casos), amoxicilina-clavulánico (42 casos) y atorvastatina (37 casos). La tasa de incidencia de DILI intrahospitalario por 10,000 DDD fue más alta para piperacilina-tazobactam (66,96/10,000 DDD). Un mayor riesgo de DILI intrahospitalario se asoció con el grupo anatómicos, terapéuticos y químicos (ACT) J (antiinfecciosos para uso sistémico) (OR, 2,65; IC del 95%: 1,58-4,46) y el grupo N (fármacos del sistema nervioso central) (OR, 2,33; IC del 95%: 1,26–4,31). Tras la valoración por cantidad de medicamentos se detectó que los pacientes que tomaban más de 4 medicamentos presentaron un pico (nivel máximo) de creatinina más alto (OR, 2,01; IC del 95%: 1,28-3,15), y los pacientes que tomaban más de 10 medicamentos tenían un mayor uso de fármacos del grupo J (OR, 2,08; IC del 95%: 1,31-3,32).

CONCLUSIONES: La implementación del programa es simple y fácil de reproducir en cualquier centro sanitario con laboratorio central y un farmacólogo clínico para el seguimiento y evaluación de las señales. La tasa de incidencia de DILI en los pacientes mayores de 65 años fue mayor de lo esperado. El tipo de DILI en pacientes ancianos es predominantemente leve, con buen pronóstico, de patrón hepatocelular, se desarrolla principalmente durante la hospitalización y prolonga la estancia hospitalaria. Conocer la incidencia de DILI y los factores explicativos ayudará a mejorar la terapéutica en la población anciana.

SUMMARY

BACKGROUND: Since pharmacovigilance is considered a growing and changing discipline, and after all the cooperative networks created for the identification of adverse drug reactions (ADRs), today there are many places (small clinical centers and intermediate complexity, among others) in which pharmacovigilance is hampered by the lack of evaluation programs and a notified strategy. If we add to this situation the vulnerability of certain populations, the obstacles increase.

MATERIALS AND METHODS: Cooperative project between two hospitals that has a prospective part of the implementation of a proactive pharmacovigilance in a center of intermediate complexity in a defined population, through a Program of Hospital Pharmacovigilance by Laboratory signals (PFVHSL), with the evaluation, monitoring and identification from a clinical pharmacologist for drug-induced hepatitis (DILI). And from a retrospective part on a database of cases of DILI identified by the PFVHSL in patients > 65 years of the Hospital Universitario de Getafe (2 years) and Hospital Universitario La Paz (8 years) to perform a descriptive analysis of the determinants of causality of DILI, suspected drugs, incidence of morbidities in DILI, laboratory patterns, evolution and outcomes.

RESULTS: After a proper implementation of the program at the pilot hospital, it was possible to incorporate the data into the reference hospital to describe 458 cases of DILI in 441 patients, 30.85% causing hospitalization and 69.15% during hospitalization. The mean age of the cases with DILI was 76.61 (Standard deviation or DE 7.9) years, 54.42% were women. The incidence of DILI was 76.33 / 10.000 admissions (95% CI 60.78 to 95.13). The overall length of hospital stay was 14.30 (DE 24.11) days. Take 4 or more drugs were present in 86.84% of the patients, 39.68% of whom took 10 or more drugs. The hepatocellular phenotype was the most frequent type of DILI (53.41%), a higher proportion (64.99%) had a mild severity index and, in 55.20% of the drugs evaluated, RUCAM indicated that the causal relationship was highly probable. The most commonly used drugs were paracetamol (50 cases), amoxicillin-clavulanate (42 cases) and atorvastatin (37 cases). The incidence rate of in-hospital DILI per 10,000 DDD was higher for piperacillin-tazobactam (66.96 / 10,000 DDD). A higher risk of in-hospital DILI was associated with the Anatomical, Therapeutic and Chemical codes (ACT) group J (anti-infectives for systemic use) (OR, 2.65; 95% CI: 1.58-4.46) and the N-group (nervous system drugs central) (OR 2.33, 95% CI 1.26–4.31). Patients taking > 4 medications had a higher maximum creatinine level (OR 2.01, 95% CI 1.28-3.15), and patients taking > 10 medications had higher drug use group J (OR 2.08, 95% CI 1.31-3.32).

CONCLUSIONS: Implementation of the program is simple and easy to replicate in any health center with a central laboratory and a clinical pharmacologist for the monitoring and evaluation of the signals. The incidence rate of DILI in patients older than 65 years was higher than expected. DILI in elderly patients is mild, has a good prognosis, has a hepatocellular pattern, develops mainly during hospitalization, and prolongs hospital stay. Knowing the incidence of DILI and the explanatory factors will help to improve the therapeutics of the elderly population.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

5'-TN	5'-nucleotidasa
ACT	Códigos anatómicos, terapéuticos y químicos
ACTP	Actividad de tromboplastina
BT	Bilirrubina total
CH	Causa de Hospitalización
CIOMS	Escala del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
CPOE	Sistema de entrada de orden de prescriptor computarizado
CYP3A	Citocromo P450 3A4
DDD	Dosis diaria definida
DDW-J	Escala de la Semana de enfermedades Digestivas-Japón
DH	Durante la Hospitalización
DILI	Hepatotoxicidad inducida por fármacos
DILIN	The Drug-Induced Liver Injury Network
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DRHC	Alertas para afecciones peligrosas relacionadas con fármacos
EE. UU.	Estados Unidos
EGF	Factor de crecimiento o epidérmico circulante
HMe	Registros/Historial médicos electrónicos
EMA	EUROPEAN MEDICINES AGENCY
Eo	Eosinófilos
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
FV	Farmacovigilancia
GGT	γ -glutamil transpeptidasa
ALT	Alanino Aminotransferasa
HMe	Historia médica electrónica
HTA	Hipertensión arterial
HUG	Hospital Universitario de Getafe
HULP	Hospital Universitario la Paz
IC	Intervalo de confianza
IDILI	DILI idiosincrático
IMC	Índice de masa corporal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior de la normalidad
M&V	Escala de María & Victorino
OMS	Organización Mundial de la Salud
PFVHSL	Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por señales de Laboratorio
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RAM/s	Reacción/es adversa/s a medicamento/s
RAMG	Reacción adversa a medicamento grave

REMS	Estrategias de mitigación de evaluación de riesgo
RUCAM	Método de evaluación de causalidad de Roussel Uclaf
SCOPE	Acción Conjunta Europea en Farmacovigilancia
DE	Desviación estándar
SDC	Sistemas de soporte de decisión clínica
SL	Señales de Laboratorio
SLA	Señales de Laboratorio Automáticas
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
UMC	Uppsala monitoring centre
UN	Naciones Unidas
VPP	Valor predictivo positivo

1. JUSTIFICACIÓN

1.1. LA FARMACOVIGILANCIA

Un fármaco o producto medicinal se define según la Agencia Europea de medicamentos (EMA) y la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA) como una sustancia o combinación de sustancias que afecta a alguna estructura o función del cuerpo, y se usa en el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades.(1,2) Todos los fármacos se desarrollan para un propósito o indicación a favor del paciente, y es sabido que, además del beneficio *per se*, conllevan siempre un riesgo inherente a los mismos componentes del fármaco. A nivel mundial, desde los años 60 la farmacovigilancia (FV) ha velado por generar conocimiento y seguimiento de los medicamentos de uso humano, siendo la FV el control sistemático del proceso de pre-autorización y vigilancia post-autorización. La post-autorización se realiza evaluando el uso de medicamentos en la práctica clínica diaria, identificando efectos de los medicamentos no previamente reconocidos o cambios en los efectos ya publicados. Este control y generación de conocimiento se desarrolló para garantizar unas comunicaciones efectivas con los profesionales de la salud y pacientes sobre la seguridad óptima y el uso efectivo del medicamento(3). Los efectos nocivos causados por un medicamento, denominados reacciones adversas a medicamentos (RAMs), suceden independientemente de que el medicamento sea administrado de forma correcta o no, siendo un factor impredecible que hay que vigilar, al igual que se deben vigilar las posibles interacciones de este medicamento con el resto de los fármacos que el paciente este tomando. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las RAMs son una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad. La farmacovigilancia es por tanto el término genérico que designa “procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos”.(4) En las últimas décadas en las que se ha incrementado la cantidad de nuevos medicamentos, se han ido impulsado iniciativas para un fortalecimiento de la

farmacovigilancia que también puede ser descrita como una disciplina clínica, científica y dinámica que se enfrenta a múltiples desafíos para desarrollar mejores sistemas de atención médica. (5)

La iniciativa de vigilar las reacciones adversas a nivel europeo se inició con el programa creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1968, con el objetivo de recopilar la mayor información posible sobre patrones de riesgo asociados a medicamentos desde informes nacionales. Esto evitaba que cada país dispusiera únicamente de sus datos locales, teniendo acceso a todos los casos existentes y creando una cantidad importante de información del riesgo de un medicamento. Así se genera "una recopilación sistemática de información sobre reacciones adversas graves a los medicamentos durante el desarrollo y posteriormente de que los medicamentos se hayan puesto a disposición del público", establecida en una primera base de datos internacional en la sede de la OMS en Ginebra en 1971.(6) En 1978, el Uppsala Monitoring Centre (UMC) se convierte en la base central de los datos, desde donde se publican informes de seguridad confiable y con suficiente evidencia del beneficio/riesgo para los más de 130 países miembros, constituyendo una herramienta a nivel europeo útil para la armonización del sistema de farmacovigilancia.(3)

A partir de este gran avance, en respuesta a la resolución de la 55ª asamblea mundial de la salud,(7) la OMS inicia en el año 2004 el desarrollo de programas de cobertura mundial en desafíos de seguridad del paciente, una acción muy bien valorada sobre el compromiso de los estados miembros de velar por políticas y prácticas a favor de la seguridad del paciente.(4) En el año 2010 y 2012 entran en vigor la nueva legislación de farmacovigilancia del Reglamento (UE) 1235/2010, las Directivas 2010/84/UE (8) y 2012/26/UE (9) del Parlamento Europeo, que introdujeron nuevas normas y requisitos

que incentivaron más iniciativas a nivel europeo y mundial, surgiendo varios grupos de acción, entre ellos, uno financiado por el programa de salud de la Unión Europea (UE) creado en respuesta a los desafíos de la red de farmacovigilancia de la UE para el fortalecimiento de los programas de FV en Europa (SCOPE); este grupo de acción reunió información y experiencias de los sistemas de farmacovigilancia, evaluando las prácticas y desarrollando herramientas de mejora.(10) Además se creó un nuevo comité científico, conocido como PRAC (del inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) cuyo objetivo abarca todos los aspectos de la gestión de riesgos de los medicamentos de uso humano, definidos por la Comisión Europea:(11)

- La detección, evaluación, minimización y comunicación del riesgo de reacciones adversas, teniendo en cuenta el efecto terapéutico del medicamento.
- Diseño y evaluación de estudios de seguridad posteriores a la autorización.
- Auditoría de farmacovigilancia.

EL PRAC está constituido por expertos en farmacovigilancia y reglamentación de los Estados miembros de la UE, así como por expertos científicos y representantes de asociaciones de profesionales sanitarios y pacientes designados por la Comisión Europea.(12) En Estados Unidos de América (EE.UU.), en el año 2001, entra en vigor una legislación que tiene como objetivo el fortalecimiento de la farmacovigilancia, reconociendo los avances de las complejidades tecnológicas, comerciales y de salud pública, con la Ley de Modernización de la FDA. Con este sistema de farmacovigilancia se realiza un seguimiento de las nuevas moléculas y se solicita, si así lo considerase, estrategias para evaluación y mitigación de riesgos a las compañías farmacéuticas (*REMS*, sus siglas en inglés), y mantenerse como autoridad para sancionar a las compañías que no cumplieren con sus responsabilidades o con los requisitos solicitados

previa autorización de comercialización.(13) En España, esta regulación en farmacovigilancia comienza en 1973 (14) por encargo a la Dirección General de Sanidad a través del Centro Nacional de farmacobiología y a partir de la iniciativa del Instituto Catalán de farmacología, creándose una red de centros notificadores que se expande a la mayoría de las comunidades autónomas para el funcionamiento nacional, cooperando simultáneamente con la implantación del UMC y el compromiso de todos los centros participantes en España a través del Real Decreto 577/2013 de 26 de julio(15), con lo que se regula la farmacovigilancia (FV) de medicamentos de uso humano en España. Esta tiene como objeto el proveer de la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, adoptar medidas oportunas y asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas, y retroalimentación continua sobre la información de cada fármaco a nivel nacional.(16)

Hoy en día, esta detección de señales a nivel mundial es la actividad central del UMC, cuyo objetivo es identificar y describir los posibles daños secundarios producidos en pacientes tras tomar un medicamento. Estos posibles efectos son notificados de manera espontánea por profesionales de la salud, compañías farmacéuticas y pacientes.(6) Cada una de estas notificaciones constituyen tan solo una sospecha de un daño por medicamento, en muchas ocasiones inciertas, pero al analizarlas algunas veces aisladas y/o en la mayoría de los casos asociadas a más notificaciones en una base de datos mundial, dan información más precisa, con proporciones más ajustadas a la población. Cada señal proporciona una información valiosa para la medicina basada en la evidencia; así, mucha información acumulada puede confirmar o desmentir un daño por medicamento. Sin embargo, dependiendo del riesgo se puede o no esperar a aumentar la evidencia, siendo posible concluir un riesgo a partir de ese único caso. Además, con las

notificaciones de las reacciones adversas por medicamentos (RAM) se puede definir la necesidad de iniciar una monitorización más estrecha de un medicamento recién autorizado o cuya indicación ha cambiado recientemente. Es así como va creándose información creciente y cambiante, a medida que avanzan los métodos de notificación se amplía la base de datos inicial, ya sea por los nuevos medicamentos autorizados, los cambios de las indicaciones de los antiguos medicamentos, notificaciones de reacciones que solo aparecen en tratamientos prolongados, o tras la interacción entre medicamentos.

Partiendo de que la farmacovigilancia es una disciplina creciente y cambiante, se han utilizado herramientas de cribado matemático y algoritmos para la detección y buena evaluación de estas RAM, describiéndose como el proceso que vigila todos los aspectos relacionados con un medicamento (precomercialización, post-comercialización, diseño del estudio utilizado para probar su beneficio/riesgo, etiquetado del producto, resultados terapéuticos, informes hospitalarios y clínicos, farmacia) aplicado al mundo real.(3) El análisis de riesgos tiene que ver con la obtención y manejo de los datos, e incluye la identificación de riesgos, su cuantificación y la evaluación de su aceptabilidad social.

En 1977, Rawlins y Thompson,(17) propusieron una clasificación RAM en dos tipos según su mecanismo: tipo A, dosis-dependientes, predecibles, con alta morbilidad, baja mortalidad y que responden adecuadamente a la reducción de la dosis; tipo B o idiosincráticas, no predecibles, con baja morbilidad, alta mortalidad y que responden a la retirada del fármaco. Con posterioridad esta clasificación se amplía a cinco grupos:(18)

-Tipo A, dosis dependiente. Constituyen el 80% de las RAM, son predecibles por el conocimiento farmacológico del fármaco. Hay relación entre dosis y respuesta y raramente son graves.

-Tipo B, idiosincrásicas de posible mecanismo inmunológico, no son predecibles durante el desarrollo del medicamento. Tienen una frecuencia rara (<1/1.000 expuestos), no son dosis dependientes, son graves, inesperadas e impredecibles y difíciles de detectar.

-Tipo C, idiosincrásicas de posible mecanismo tóxico directo. También tienen una frecuencia rara (<1/1.000 expuestos), son graves y difíciles de detectar, ya que aparecen a largo plazo y suelen estar producidas por metabolitos químicos reactivos.

-Tipo D, se definen como reacciones a largo plazo como carcinogenicidad y teratogenicidad.

-Tipo E, aquellas reacciones que se desarrollan finalizado el tratamiento.

En 1997, Meyboom publicó la identificación de las siete consideraciones básicas que determinan la evidencia contenida en una señal: (I) fuerza cuantitativa de la asociación, (II) consistencia de los datos, (III) relación de respuesta a la exposición, (IV) plausibilidad biológica, (V) hallazgos experimentales, (VI) posibles analogías y (VII) la naturaleza y calidad de los datos.(19)

Según Hauben y Aronson en 2009, las características definitorias esenciales de una señal de farmacovigilancia son: (I) Se basa en uno o más informes de una asociación entre una intervención o intervenciones y un evento o conjunto de eventos relacionados (por ejemplo, un síndrome), incluido cualquier tipo de evidencia (clínica o experimental); (II) Representa una asociación que es nueva e importante y que no ha sido previamente investigada y refutada; (III) Incita a la acción (verificación y acción correctiva); (IV) No abarca las asociaciones de eventos de intervención que no están relacionadas con la causalidad o el riesgo con un grado específico de probabilidad y plausibilidad científica.(20)

La palabra “señal” se refiere a “una información sobre una posible relación entre un evento adverso y un medicamento; esta relación se desconoce o no está bien documentada previamente”,(21) una “señal” también puede ser descrita como la representación de la información de una o múltiples fuentes que sugiere una nueva asociación causal potencial, o un nuevo aspecto de una asociación conocida, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sea adverso o beneficioso, y el cual se considera que tiene la suficiente probabilidad para justificar acciones verificadoras y correctivas.(22) Para el análisis de casos individuales se realiza una evaluación de causalidad que supone un ejercicio arduo y lento en el que se debe tener en cuenta el contexto del paciente tratado principalmente, añadiendo que cuanto más clara y completa sea la información de la notificación, más útil será.(23) Una reacción adversa no solo incluye efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis adecuadas, sino también errores de medicación, usos al margen de su autorización de comercialización, uso equivocado, sobredosis y abuso del medicamento.(24)

Otras clasificaciones mecanicistas han sido propuestas con posterioridad: los métodos DoTS(25) y EIDOS. (26) DoTS se basa en valorar la relación de la dosis/efecto, la temporalidad del evento y los factores de susceptibilidad del paciente y EIDOS se basa en el mecanismo fisiopatológico de la acción de la medicación con los siguientes componentes: E, especie química extrínseca que inicia la acción; I, intrínseca; D, distribución en el cuerpo de la especie química; O, del inglés, *outcome*, desenlace; S, secuela de la RAM. Estas aportaciones ayudan a la adecuada utilización de los datos identificados en cada RAM, trabajando en sinergia para una gestión de las acciones a planificar para mantener el uso de un medicamento en las condiciones en las que la evidencia clínica indica que será favorable para uno u otro sujeto, y las medidas de

prevención añadidas deberán tenerse en cuenta para reducir una situación con una carga de alto impacto en el ámbito de la salud pública como es un evento inesperado nocivo en un paciente.

El metaanálisis de Lazarou y cols. de 1998 mostró que en los países desarrollados los efectos indeseados de los medicamentos son una de las primeras causas de muerte y enfermedad. (27) Adicionalmente se deben tener en cuenta los efectos que para la economía suponen este tipo de complicaciones, dados por aumento en la estancia intrahospitalaria, reingresos hospitalarios, pérdida de días laborales y aumento en el número de procedimientos (cirugías y en general, intervenciones invasivas) que se realizan con el fin de prevenir enfermedad, discapacidad e incluso la muerte. Por todo lo anterior y con el fin último de mejorar la salud pública, se crearon los sistemas más avanzados de farmacovigilancia.(4)

Además, la farmacovigilancia se enfrenta al reto de la preventibilidad. En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la puesta en marcha del tercer reto mundial por la seguridad del paciente, cuyo objetivo es en cinco años reducir en un 50% la carga mundial de efectos nocivos causados por los medicamentos.(28) En la revisión sistemática de Ferner y Aronson en el 2010 ya se identificaron ocho enfoques generales a definir en la prevención de una RAM: (I) análisis sin criterios explícitos; (II) evaluación por consenso; (III) prevención vinculada al error; (IV) prevención vinculada a estándares de atención; (V) capacidad de prevención vinculada a factores relacionados con la medicación; (VI) prevención relacionada con la tecnología de la información; (VII) categorización de tratamientos nocivos en listas explícitas; y (VIII) una combinación de más de un enfoque. (29) Por todo ello, la farmacovigilancia se enfrenta a múltiples desafíos para desarrollar mejores sistemas de atención médica, (5) dado que además de la

escasa información sobre la seguridad de los medicamentos y de que, en todo caso, la información de que se dispone y se suministra son unos datos sesgados que adolece de parcialidad en los informes de comercialización.(30) Esta falta de información constante se demuestra con la retirada de medicamentos ya autorizados, o cambios en la ficha técnica (indicaciones, posología, contraindicaciones, reacciones adversas, advertencias y precauciones). Las entidades reguladoras basan la protección en el conocimiento precomercialización, que seguirá incrementándose con la vigilancia postautorización sobre la población general.

A nivel hospitalario y ambulatorio, la farmacovigilancia también es un indicador de la calidad (31) haciendo énfasis en que las RAMs ocurren en el 6,5% de los pacientes hospitalizados y se consideran una gran amenaza para la seguridad del paciente.(32)

1.2. PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA

La notificación espontánea es el método básico y generalizado de farmacovigilancia ya que abarca a toda la población, a todos los medicamentos del mercado durante toda su vida comercial, no interfiere con los hábitos de prescripción. Esto permite identificar RAM muy poco frecuentes, y sigue siendo el método más utilizado para detectar RAM a nivel intra y extrahospitalario. Sin embargo, no está exenta de limitaciones, siendo la principal la infranotificación de hasta el 94% (rango intercuartil, 82 – 98%). Además, su metodología es no-controlada y el reconocimiento de la RAM es difícil y es selectiva de modo que las RAMs agudas y conocidas, así como las relacionadas con los fármacos de reciente comercialización se notifican con más frecuencia y además la infranotificación es mayor en algunas especialidades. Por todo ello, la notificación espontánea está sujeta al sesgo de información, sesgo de notificación, información insuficiente, exposición

indeterminada del riesgo y la falta de denominador común no permite estimar incidencias por tipo de medicamento o poblacionales.(33,34)

Otro método usado en farmacovigilancia es el basado en análisis retrospectivos, pero, al igual que la notificación espontánea, tiene muchas limitaciones, entre ellas que no genera un beneficio inmediato para el paciente.(34) Por las deficiencias de la notificación, de las búsquedas y análisis retrospectivos, los evaluadores de la seguridad de los medicamentos han desarrollado otras estrategias que respalden la identificación de relaciones causales entre medicamentos y reacciones adversas. Entre esas estrategias están: los informes de casos publicados en la literatura, la verosimilitud biológica y clínica, los datos de estudios clínicos, y los análisis epidemiológicos de grandes bases de datos de salud. Estas estrategias adicionales ayudan a priorizar, enriquecer, y mejorar la precisión de detección de señal.(35)

Algunas de las acciones dentro del sistema de salud en cuanto a FV instan a poner en marcha estrategias para facilitar a médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios y ciudadanos, la notificación de las sospechas de reacciones adversas. Desde la introducción de las nuevas tecnologías con dispositivos electrónicos y software, mucha de la información clínica del paciente es más accesible a la evaluación y, por consiguiente, a la detección y notificación de las sospechas de reacciones adversas, adaptándose a la población e institución que la incorpore.

La incorporación de la historia médica electrónica (HMe) a la práctica clínica habitual, ha proporcionado herramientas para la implementación de programas de detección y notificación de las sospechas de RAM. Estos métodos varían y se adaptan a las características específicas de cada hospital o entorno clínico en el que se desarrolla el programa. Los más frecuentemente utilizados son los programas que utilizan palabras o

códigos centinela o "gatillo" (p.ej. toxicidad, anemia, sangrado, diarrea) en las HMe de los pacientes, y los sistemas de detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos graves (RAMG) basados en las señales generadas por los Sistemas de Información de Laboratorio (Señales de Laboratorio Automatizadas - SLA). A pesar de que las HMe presentan una información completa y objetiva, presentan otros desafíos como notas clínicas narrativas extensas, que pueden aumentar los factores de confusión a la hora de evaluar y muchas veces dan muchos datos claves sin relacionarse entre sí, para poder describir, analizar y evaluar estos datos son necesarios sistemas de procesamiento que puedan identificar todas esas variables, asociarlas y eliminar los factores de confusión.

Varios estudios han demostrado la eficacia de estos sistemas para detectar las sospechas de RAM. La detección de determinados datos de laboratorio alterados hace posible una supervisión continua de un gran número de pacientes con menos recursos que los necesarios para los programas basados en la revisión de historias clínicas. Los autores Neubert y cols. (34) analizaron los datos de laboratorio en contexto con los fármacos que, según sus características farmacológicas, podían afectar los resultados en pacientes hospitalizados. Una alerta de RAM solo se generaba si el paciente presentaba un resultado de prueba de laboratorio patológico y estaba en tratamiento con un medicamento que pudiera causar un cambio en el resultado de la prueba de laboratorio, mostrando que la especificidad incrementaba con respecto a la revisión de la historia clínica para la identificación de RAM, del 7% al 73% en pacientes adultos y del 19,6% al 91% en pacientes pediátricos, demostrando con ello que el método permite una detección efectiva de las RAMs en los hospitales. Silverman y cols.,(36) en 2004 desarrollaron un sistema informático integrado que utilizaba alertas a través de una serie de reglas que inicialmente estaban diseñadas para detectar RAM después de ocurrido el evento, y

posteriormente se cambiaron a distintos puntos del tiempo para identificar potenciales RAM antes de ocurrir el evento, generando por lo tanto reglas predictivas más eficientes. Posteriormente, estas reglas se modificaron nuevamente para incluir solo aquellas que identificaban eventos procesables, creando de esta manera una alerta sobre un posible evento adverso. Este sistema (34) ejecuta diariamente de forma computarizada búsquedas de entrada de orden de prescripción (CPOE siglas en inglés) para pedidos y valores de pruebas de laboratorio durante un período de 24 horas que se extiende hasta la medianoche del día anterior, recibiendo los farmacéuticos alertas al comienzo del turno diurno. El intervalo de tiempo desde la medianoche hasta el comienzo del turno de día les da a los médicos suficiente tiempo para reaccionar ante la información. Si no se ha tomado ninguna medida por la mañana, el farmacéutico interviene revisando el perfil del medicamento, los datos de laboratorio y el cuadro clínico, comunicándose con un médico si es necesario. La información identificada por el sistema se almacena en una base de datos que genera alertas diarias para cada área cubierta por farmacéuticos y analiza las tendencias. Las reglas se evalúan continuamente mediante la evaluación de dos valores predictivos positivos, donde el primer “valor predictivo positivo es la probabilidad de que una alerta conduzca a una reacción adversa a medicamento y el segundo es la relación entre intervenciones y alertas revisadas en detalle es la probabilidad de que una alerta conduzca a una intervención”.

Un sistema parecido al anterior lo encontramos en el artículo de DiPoto y cols,(37) en el que se compara la frecuencia y el tipo de alertas automáticas desencadenantes clínicamente significativas en pacientes críticamente enfermos y con patología concomitante, evaluando el rendimiento de las alertas para afecciones peligrosas relacionadas con fármacos (DRHC, por sus siglas en inglés *drug-related hazardous conditions*). Para ello se desarrolló un sistema de alertas, en el que se definió un evento

clínico significativo como una intervención accionable que requería cambios en la terapia farmacológica, determinado por el farmacéutico como apropiado para la seguridad del paciente y donde el médico aceptó la recomendación del farmacéutico. El valor predictivo positivo (VPP) se calculó para cada alerta desencadenante considerada una DRHC (es decir, valores de laboratorio anormales y causas sospechosas de medicamentos). Las alertas seleccionadas fueron “dosis inapropiada”, “monitorización inapropiada”, “resultado de laboratorio alterado” y “otros”, generándose después en la revisión de la HMe una alerta de potencial efecto adverso. El farmacéutico realizó una intervención que fue aceptada por el médico responsable en aproximadamente el 90% de los casos. El valor predictivo positivo (VPP) de las alertas consideradas DRHC fue 0,66 en Unidades de Cuidados intensivos (UCI) y del 0,76 en planta de hospitalización. Este método podría ser una oportunidad para mejorar el rendimiento de las alertas en los ámbitos de hospitalización. Sin embargo, no hay una metodología estandarizada para implementar este tipo de alertas, por lo que cada hospital debe adaptar los métodos existentes al entorno específico de su programa.

En 2016, Newe (38) desarrolló un algoritmo para detectar las correlaciones temporales razonables entre la administración del fármaco y la alteración del valor de laboratorio que se describe y se centra en las reacciones a corto plazo. Sin embargo, en el programa de farmacovigilancia hospitalario por señales de laboratorio de Ramírez y cols(39), para la evaluación de la causalidad del evento adverso se utilizó un algoritmo de causalidad basado en el algoritmo del sistema español de FV(40) con el cual, en los casos agudos, la identificación del agente agresor se basa en la cronología del inicio del fármaco y en la molécula misma, muy parecido a lo descrito por la organización mundial de la salud en 2005, en el que para la evaluación del efecto adverso de un medicamento se consideraba la relación temporal entre la ingesta de medicamentos y la anormalidad en una prueba de

laboratorio. En los casos no agudos, Ramírez y cols(41) consideraban que la evaluación era más compleja y procedieron con ensayo y error, es decir, retiraron el medicamento, descartaron otras causas y valoraron un tiempo después si se restablecían los valores. Otro ejemplo de uso de estas herramientas es el sistema WHO-UMC(42) para la evaluación de la causalidad de caso estandarizado, el cual tiene como finalidad evaluar la interacción entre los valores de laboratorio y los medicamentos. Este sin embargo presenta mayores limitaciones tales como imposibilidad para probar la conexión directa entre un fármaco y el evento y cuantificar la contribución de un medicamento al desarrollo de un evento adverso.

De igual manera, en los HMe también se pueden identificar cifras, tales como la tensión arterial, o resultados de las pruebas realizadas y que son introducidas por los médicos responsables. Otros sistemas de detección de RAM se basan en señales generadas por sistemas de información de laboratorio o señales de laboratorio automáticas(39). Entre estos sistemas de FV encontramos el proyecto piloto de la OMS para la investigación sobre vigilancia internacional de los efectos nocivos de los medicamentos, cuyo propósito es desarrollar un sistema aplicable internacionalmente para detectar efectos adversos desconocidos o poco conocidos de los medicamentos(5). También existen sistemas computarizados que proporcionan información clínica a partir de alertas o señales sobre potenciales errores ocasionados por los medicamentos, los llamados sistemas de soporte de decisión clínica (SDC), que consisten en un software informático que emplea una base de conocimientos diseñada para ser utilizada por un médico que se dedica a la atención del paciente, como una ayuda directa para la toma de decisiones clínicas(43); y los algoritmos basados en el lenguaje natural desarrollados sobre los HMe que permiten detección de determinadas RAM, tal y como lo describieron Li y Cols (44) con una precisión de entre el 60 y el 80% según el tipo de RAM, cuando se comparó con cuatro

métodos considerados de referencia (identificación inicial, basado en opinión de experto, validación cruzada (35) y el método de puntuación de propensión).

A medida que se amplía el despliegue de registros médicos electrónicos, también aumenta la disponibilidad de conjuntos de datos a largo plazo que podrían servir para mejorar la vigilancia en la salud pública.(45) Debido a la cantidad de información que estos registros pueden almacenar, consiguen tener diagnósticos precisos, resultados exactos de laboratorio, dosis-tiempo de administración del fármaco, y eventos detectables durante el tratamiento en la hospitalización, proporcionando información en tiempo real para que pueda ser valorada por el médico tratante o farmacólogo clínico. Park y cols(46) desarrollaron un algoritmo novedoso para detectar RAM utilizando una base de datos EMR de 10 años centrada en las anormalidades del laboratorio, comparado con fármacos elegidos aleatoriamente después del tratamiento, evaluando el posible uso de este método como una herramienta de detección de señales. El número promedio de señales detectadas por su algoritmo para cada fármaco fue de 27 ($\pm 7,5$), con una sensibilidad del 64-100%, especificidad del 22-76%, valor predictivo positivo de 22-75% y valor predictivo negativo de 54-100%.

Los registros médicos electrónicos (HMe) constituyen un recurso destacado para la investigación observacional. Estas contienen información integral del paciente recopilado durante la práctica habitual. A diferencia de los sistemas de notificación espontánea, no son subjetivas con respecto a las reacciones adversas. En el estudio de Liu y cols(47) se usaron los datos de HMe de 12 años para correlacionar los resultados de laboratorio alterados con la administración de un determinado fármaco mediante la comparación del desenlace del paciente en el grupo expuesto al fármaco comparado con el grupo no expuesto. Se incluían resultados de pruebas de laboratorio y órdenes de medicamentos en

pacientes hospitalizados. El uso de señales de laboratorio por HMe en estudios de seguridad medicamentosa pueden validar RAM preexistentes e identificar nuevas, disminuyendo los errores de precomercialización causados por informes sesgados por el tamaño, el tiempo de seguimiento o criterios de inclusión, entre otros. Este enfoque tiene el potencial de apoyar la vigilancia activa en tiempo real como nueva metodología de detección de señales. Coloma y cols(22) propusieron un estándar de referencia para la detección temprana de señales de seguridad de medicamentos utilizando los HMe anónimos de ocho bases de datos europeas establecidas en cuatro países (Dinamarca, Italia, Países Bajos y Reino Unido) incluyendo datos clínicos de prescripción, dispensación de medicamentos (excepto de uso hospitalario) y por centros de especialidades (EU-ADR). Este estándar de referencia fue desarrollado con el objetivo principal de evaluar el rendimiento de los métodos para la detección de señales utilizando HMe. Como dato relevante cabe resaltar que la cantidad de información narrativa clínica en el HMe agrava el problema de la confusión al introducir numerosas variables. Otros asuntos que necesitan consideración en la evaluación del desempeño de estos métodos incluyen la estandarización de las definiciones de eventos, el establecimiento de criterios confiables y consistentes para juzgar la causalidad y la expectativa de eventos adversos, la metodología dinámica evolucionando en el tiempo y la calidad de la base de datos EU-ADR.

La FDA utiliza rutinariamente un motor de detección de señal para calcular las puntuaciones de señal (asociaciones de informes estadísticos) para todos los millones de combinaciones de medicamentos y eventos en su sistema de notificación de eventos adversos.(35) La monitorización activa de la seguridad de medicamentos enfocada a bases de datos electrónicas longitudinales de salud (un sistema Centinela) consta de varios procesos interconectados, incluyendo generación de señal, fortalecimiento de señal

y evaluación de señal. Una vez se genera una señal de un posible problema de seguridad de los medicamentos, el fortalecimiento de la señal y la refutación/confirmación de la señal debe seguir en una secuencia corta, incluso en paralelo, y proporcionar la mayor cantidad posible de información sobre la asociación desencadenante del evento farmacológico.(48) No obstante, estas señales por sí mismas no establecen una relación causal de RAM, sino que se consideran advertencias iniciales que requieren una evaluación adicional por parte de los expertos del dominio para establecer la causalidad.(35)

1.3. PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA POR SEÑALES DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio se han identificado como señales valiosas para la detección de RAM. Entre las ventajas de utilizar métodos electrónicos para la detección de RAM encontramos que son menos costosos y requieren menos tiempo que la revisión manual de historias clínicas. Además, las consultas de bases de datos se basan en criterios objetivos, como es el caso de los valores de laboratorio que conducen a la estandarización. Así mismo, algunos datos electrónicos están disponibles en tiempo real y permiten una detección prospectiva e intervenciones rápidas.(31) Finalmente, la objetividad de la información electrónica se asocia con la eficacia en la lectura crítica de los registros médicos.(49) Una de las desventajas de los métodos electrónicos para detectar RAM es que la sensibilidad de los sistemas generalmente disminuye si las reglas se implementan para aumentar la especificidad.(34) Al emplear estos sistemas se pueden modificar los puntos de corte habituales (ampliando el límite superior recomendado) de los análisis de laboratorios con la finalidad de modificar la especificidad, y evitar que al disminuir el punto de corte implicado, presente demasiadas señales falsas positivas que puedan generar agotamiento en los médicos revisores, disminuyendo su reacción ante las

señales, fenómeno comúnmente conocido como “fatiga de alerta”. En estos sistemas, si bien la sensibilidad es importante ante las posibilidades de prevención, detección temprana, manejo apropiado de las patologías o incluso daño irreparable, generalmente lo que se intenta es disminuirla con el fin de aumentar la especificidad y garantizar así la efectividad del sistema.(34) Levy y cols(50) describieron un programa de farmacovigilancia basado en señales de laboratorio, y varios estudios posteriores demostraron la eficacia de dichos sistemas para detectar las RAMGs, concluyendo que sistemas de monitorización de eventos clínicos computarizados deben ser considerados en el desarrollo de métodos para detectar las RAMs como parte de los sistemas de vigilancia del paciente, ya que pueden automatizar la detección de estos eventos utilizando señales de laboratorio comúnmente disponibles con buenas características de rendimiento y procesamiento.

El procedimiento del programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio (PFVHSL) (39) que se utiliza en el Hospital la Paz es el siguiente: en la fase I se realiza una exportación automática de las señales predefinidas de laboratorio. En la fase II el farmacólogo clínico es el encargado de la revisión en el momento de detectar una señal que indica alteración en el parámetro analítico determinado previamente por medio del sistema. Se debe revisar no solamente la variable de medicamentos, sino también los otros parámetros clínicos, el diagnóstico del paciente y los resultados de diagnóstico de imagen, con el fin de descartar que la etiología de la alteración analítica se deba a otras causas diferentes a un efecto adverso del medicamento, valorando o no la solicitud de nueva información para completar al máximo todas las variables. La fase III se emplea cuando no está clara la procedencia de la alteración, en ausencia de otra alteración sistémica o cuando la información es incompleta o contradictoria y no puede ser completada o verificada. En estos casos se visita al paciente y/o a sus familiares para

recabar más información o pedir más pruebas complementarias que permitan confirmar o descartar de forma razonable una RAM. En el estudio de Rozenfeld y cols(49) en una revisión retrospectiva se utilizaron listas de factores desencadenantes, que incluían parámetros de laboratorio que podrían ser una RAM, impresos en formularios digitalizados para examinar junto con las hojas sobre la evolución clínica de la historia clínica. En este estudio utilizaron procedimientos de estandarización para identificar desencadenantes y eventos adversos, un programa de ingreso de datos electrónicos para reducir errores; doble evaluación de los registros médicos y reuniones para lograr el consenso, con el fin de aumentar la validez en la identificación de casos.

Por tanto, los métodos anteriormente descritos se han desarrollado debido a que los sistemas de notificación espontánea tienen limitaciones, como la dificultad de reconocer las RAM, el método de notificación, baja tasa de notificación y el difícil diagnóstico de RAM. Por estas razones, los métodos de vigilancia activos de seguridad de los medicamentos retrospectivos y prospectivos se consideran más efectivos que los sistemas de notificación espontánea y se pueden categorizar como(43):

1. Sistemas retrospectivos, que se llevan a cabo después de ocurrir los eventos relacionados con los medicamentos y, a menudo, después de que el paciente es dado de alta del hospital,(43) negando la posibilidad de intervenciones tempranas a favor de la seguridad del paciente(34) pero fortaleciendo las bases de información y creando más conocimiento para los futuros pacientes en condiciones similares. Entre las limitaciones de los sistemas retrospectivos encontramos que tienden a subestimar la carga de las reacciones adversas en los hospitales, debido a la escasa documentación de las RAM en las historias médicas, además de considerar que se trabaja en un campo en el que ya no es

posible intervenir o prevenir, este sistema es muy útil para la población general, pero no para el paciente con una RAM.

2. Sistemas prospectivos que detectan eventos adversos en tiempo real o tan cerca del tiempo real como sea posible, lo que permite intervenciones para evitar que el evento progrese. Los métodos prospectivos se basan frecuentemente en sistemas automatizados que utilizan el apoyo de decisiones clínicas.(43) Por otra parte, los sistemas prospectivos ofrecen dos ventajas principales que no están disponibles en los retrospectivos: la primera es la información de alta calidad sobre un evento adverso y la segunda es la identificación temprana de una posible RAM antes de que agrave el estado clínico de un paciente individual.(39)

En el análisis retrospectivo de Tegeder y cols, (51) se utilizó el sistema de alertas por señales de laboratorio (ALS) de forma prospectiva como parte de un programa informático especialmente desarrollado para este trabajo que presentaba resultados de laboratorio anormales al médico junto con algunas preguntas sobre la probabilidad de una reacción relacionada con el fármaco. Las ALS categorizadas como posiblemente relacionadas con los medicamentos fueron evaluadas por tres farmacólogos clínicos, y el resultado enviado al médico responsable junto con información y/o recomendaciones adicionales, demostrándose que dos tercios de las reacciones detectadas no habían sido identificadas por sus médicos tratantes, aumentando así entre los médicos la vigilancia y prevención de futuras RAM.

Los diseños tradicionales de estudio y los métodos estadísticos utilizados en la farmacoepidemiología se han adaptado para la FV prospectiva a fin de supervisar la hipotética asociación entre el fármaco y un evento adverso, enfocado en alteraciones de laboratorio y/o en exposición a fármacos (52), realizando una vigilancia generalmente

continúa y obteniendo más datos a lo largo del tiempo. A intervalos de tiempo predeterminados, se estima un modelo de regresión utilizando los datos disponibles para probar la asociación hipotética y una señal es generada de acuerdo con una regla de detección preespecifica(52); por ejemplo “el concepto de análisis de trayectoria aplicado a las alertas permitiría generar una alerta preventiva cuando haya un cambio porcentual en el valor de laboratorio durante un período especificado”, “la clave del éxito en el uso de un análisis de trayectoria sería apoyar el cambio porcentual como clínicamente significativo al seleccionar los cambios porcentuales relativos a la ocurrencia de un efecto adverso de medicamento.”(43) En la mayoría de los estudios citados previamente se ha tenido en cuenta la exposición al medicamento pero se ha ignorado cierto tipo de información que es extremadamente valiosa como dosis del medicamento, duración del tratamiento y tiempo de exposición, dado que los efectos acumulativos de algunos medicamentos pueden hacer que se altere el resultado de laboratorio, que el efecto en el mismo decaiga o ambos.(52) En cambio, los modelos retrospectivos que muestran correctamente los verdaderos efectos de la dosis y la duración del tratamiento pueden reducir substancialmente la asociación fármaco/resultado. En Madrid, el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz (HULP) desde el 2007 ha implementado y mantiene un Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por señales de Laboratorio (PFVHSL), un programa basado en ciertos resultados analíticos (parámetros sanguíneos alterados, función hepática alterada y ciertos iones alterados) que cuando están alterados los identifica como potencial RAM, con especial utilidad para detectar y evaluar reacciones adversas a medicamentos graves (RAMG) asociadas con una mayor morbilidad, estancias hospitalarias prolongadas y mayor utilización de recursos sanitarios, y, para recopilar la información detallada necesaria para estudiar los factores de riesgo asociados con estos RAMG, proporcionando una atención clínica de mayor

calidad.(39,41,53–56) Aumenta el número de notificaciones realizadas y da apoyo que al farmacólogo clínico y médicos que atienden a los pacientes. La aportación de una herramienta que sistematiza la detección temprana de acontecimientos adversos potencialmente muy graves que pueden estar relacionados con medicamentos, contribuye a una atención al paciente de mayor calidad. El impacto del PFVHSL se refleja en los historiales de las notificaciones globales de Madrid, donde se demuestra que este PFVHSL es responsable del 16% de las alertas que se notifican en la Comunidad de Madrid.

1.3.1. VENTAJAS DEL PFVHSL

- La principal ventaja es el apoyo que se ofrece a los médicos que atienden a los pacientes, aportando una herramienta que sistematiza la detección temprana de acontecimientos adversos potencialmente muy graves que pueden estar relacionados con medicamentos, contribuyendo a una mejor atención al paciente.
- La participación de los farmacólogos clínicos en la evolución diaria del paciente, con el consiguiente aporte de su conocimiento a la clínica.
- La presencia de más de un servicio hospitalario en la vigilancia de un mismo paciente, ofreciendo puntos de vista complementarios, opiniones y debate a la hora de tratamiento.
- El apoyo de farmacología clínica al alta, para vigilar y prevenir nuevas RAMGs.
- Incremento en las notificaciones espontáneas de otras sospechas de RAMGs.
- El programa permite identificar tanto las sospechas de RAMG que conducen a una hospitalización, como las que se producen durante la hospitalización, con medicamentos que se utilizan en el hospital.
- Permite calcular la incidencia de las RAMG, así como la de las causas alternativas.

- Puede ser ampliado fácilmente a otros hospitales, utilizando los mismos recursos para su implementación.

1.3.2. LIMITACIONES DEL PFVHSL

- Se limita a reacciones adversas que se manifiesten con alteraciones de laboratorio y no se puede utilizar para reacciones que no presentan alteraciones de laboratorio específicas, como por ejemplo las reacciones adversas cutáneas graves tipo necrólisis epidérmica tóxica o el Síndrome de Stevens-Johnson.
- Únicamente se detectan las alteraciones preestablecidas como señales. Sin embargo, el programa puede ser fácilmente ampliado a otras señales con menos recursos que los utilizados inicialmente para ponerlo en funcionamiento.
- Por cada reacción adversa detectada se debe revisar 7 historias médicas electrónicas y visitar a 1.3 pacientes. Sin embargo, la rentabilidad del programa mejora a medida que se incluyen nuevas señales.

1.4. LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ANCIANOS

Un estudio de cohortes realizado por Gurwitz (57) para evaluar la incidencia y la prevención de eventos farmacológicos adversos entre las personas mayores en el entorno clínico ambulatorio, halló una tasa general de RAMs de 50,1 por 1.000 años-persona. Del total descritos, 578 (38%) eran graves y de estos, 244 (42,2%) se valoraron como prevenibles. Teniendo en cuenta que en los enfermos ancianos (>65 años) las reacciones adversas a medicamentos suponen un elevado porcentaje de ingresos hospitalarios, estos ingresos serían hospitalizaciones prevenibles.

Un metaanálisis de Beijer y cols de estudios observacionales de 2.002 (58) mostró que en ancianos, la probabilidad de ser hospitalizado por una reacción adversa es 4 veces superior a la de los jóvenes (16,6 vs. 4,1% respectivamente). El análisis del subgrupo de

pacientes ancianos mostró que cerca del 88% de las RAM que causaban hospitalizaciones podían ser prevenidas, mientras que, en el subgrupo de jóvenes, ese porcentaje se reducía al 24%. Bjorkman y cols (59) realizaron un estudio multicéntrico europeo en población anciana encontrando que el 46% de los pacientes tenían al menos una potencial interacción farmacológica clínicamente significativa, considerando de alta gravedad el 10% de estas interacciones, con un promedio de 7 medicamentos utilizados por persona anciana. Una reciente revisión sistemática con metaanálisis ha analizado los efectos adversos de los medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados encontrando una prevalencia del 16% (95% IC 12-22%). El 48,3% de todos los efectos adversos detectados fueron clasificados en: alteraciones de líquidos/electrolitos (17,3%), motilidad gastrointestinal (13,3%), alteraciones renales (8,2%), hipotensión/shock (5,5%) y delirium (4,1%). Cuatro clases de medicamentos representaron el 57,8% de los medicamentos causales: diuréticos (19,8%), antibacterianos (14,8%), agentes antitrombóticos (12,2%) y analgésicos (10,9%). Cuatro estudios informaron que la mayoría de las RAM son prevenibles (55-95%). (60) Por tanto, se concluye por la mayoría de expertos que la población anciana tiene más factores de riesgo para desarrollar una RAM (alteración en el metabolismo, absorción, distribución y/o eliminación de los fármacos, las pluripatologías, polimedicación, variabilidad interindividual y la fragilidad), por lo que se beneficiarán de una farmacovigilancia más exigente.

Implementación del PFVHSL en el Hospital Universitario de Getafe (HUG): El PFVHSL es utilizado para apoyar a los profesionales sanitarios en la detección y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas mejorando la atención a los pacientes. Por ello, la extensión de este a otros hospitales es un objetivo prioritario de detección de RAMs que difícilmente dejaría impasible a los responsables de la asignación

y la gestión de recursos. Con el apoyo y asesoría del servicio de farmacología clínica del HULP, se iniciaron en 2.014 las actividades para la implementación de este programa en el HUG con un proyecto piloto, contando con la cooperación de la unidad de Farmacología Clínica del Centro de Investigación Clínica del Anciano de HUG, con el principal objetivo de iniciar este estudio en la planta de geriatría considerándose que por sus características obtendrían un mayor beneficio clínico.

1.5. HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

La hepatotoxicidad por medicamentos (DILI, sus siglas en inglés *Drug-induced liver injury*), es la causa más frecuente de la retirada de la autorización de comercialización de medicamentos en los últimos 50 años (p.ej. iproniazida) y continúa en el presente (p.ej. sitaxentan y benoxaprofeno) (61) DILI igualmente ha limitado el uso de numerosos medicamentos, incluyendo isoniazida y labetalol, y ha generado numerosos seguimientos con acciones reguladoras posteriores a la comercialización. Varios medicamentos no han sido aprobados en los Estados Unidos de América (EE.UU.) porque la experiencia de comercialización europea reveló su hepatotoxicidad.(61) La mayoría de los fármacos retirados por DILI han causado muerte o necesidad de trasplante a tasas de ≤ 1 por 10.000; (62) Por lo tanto, las típicas bases de datos de desarrollo de fármacos con miles de pacientes expuestos a un nuevo fármaco no mostraron casos. Solo se puede esperar que las hepatotoxinas más evidentes muestren casos de DILI severo en los 1.000-3.000 pacientes típicamente estudiados e informados en una nueva solicitud de fármaco, (62) y los fármacos que causan tales lesiones predecibles y relacionadas con la dosis generalmente se descubren y rechazan durante las pruebas preclínicas. (63) Más difícil de detectar es la toxicidad que es impredecible o no relacionada con la dosis, que ocurre en dosis que son bien toleradas por la mayoría de las personas, pero parece depender de susceptibilidades individuales que aún no han sido caracterizadas. La DILI

se ha relacionado con más de 1.000 medicamentos y, aunque la mayoría de los fármacos causan lesiones predominantemente hepatocelulares con aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) sin evidencia de obstrucción hepatobiliar o colestasis intrahepática, el patrón de lesión puede variar. Muchas sustancias causan colestasis, una condición que generalmente es reversible después de retirar la medicación y en la mayoría de las ocasiones asociada a una hepatotoxicidad leve.(62)

Un estudio de cohorte prospectiva en Alemania para estudiar la epidemiología de sus pacientes hospitalizados, encontró que aproximadamente 1 de cada 100 pacientes desarrollaba DILI durante la hospitalización en un servicio de medicina interna.(64) La incidencia de DILI fue mayor para los agentes antineoplásicos y los tuberculostáticos. La comorbilidad o la polimedicación no aumentaron el riesgo de DILI.(65) Con una frecuencia del 77% de los casos, se omitió la presencia de DILI, y, por lo tanto, no se realizó un diagnóstico formal dando como resultado una baja tasa de incidencia errónea.

En un estudio de base poblacional en Francia, la incidencia de DILI fue de 13,9 casos por cada 100.000 habitantes, una frecuencia 16 veces mayor que la estimada a partir de las notificaciones espontáneas. A partir de estos datos se estimó que más de 8.000 casos de DILI podrían ocurrir en Francia cada año, provocando aproximadamente 500 muertes.(66) Un estudio basado en correos dirigidos a médicos para informar a los investigadores de todas las sospechas de DILI realizado en Islandia en 2013 reportó una tasa de incidencia del 19,1% (1 caso por 100.000 habitantes).(67) En un análisis retrospectivo en China se sugiere que la DILI representa entre el 1-5% de las enfermedades hepáticas,(68) sin embargo, hay que tener en cuenta que en China hay una elevada incidencia de DILI debido al uso de medicina tradicional herbal.

Ibáñez y cols (69) realizaron un estudio prospectivo en Cataluña, cuyo resultado obtuvo una incidencia de 7,4 casos de enfermedad hepática aguda severa secundaria a fármacos por millón de habitantes/año (Intervalo de confianza IC95% 6,0 – 8,8), que incrementa con la edad. La incidencia de DILI hepatocelular fue de 3,84 por millón de habitantes/año, siendo mayor que el patrón colestásico o daño mixto. La tasa de letalidad fue de 11,9% y la mortalidad de 0,8 por millón/año. El riesgo de mortalidad fue similar en pacientes con DILI hepatocelular y colestásica. Los fármacos más frecuentemente involucrados fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los analgésicos y los antibióticos.(69) Una red cooperativa Española, el Registro Regional de Hepatotoxicidad en el Sur de España, evaluó retrospectivamente las características de los sujetos con DILI en una base de datos del 1994 al 2004 y encontró que el grupo de fármacos antiinfecciosos fue el más frecuentemente involucrado (amoxicilina/clavulánico, 12,8% de toda la serie). El patrón de daño hepatocelular fue el más común (58%), estuvo asociado inversamente con la edad ($P < 0,0001$) y presentó peor desenlace que el patrón colestásico (regresión de Cox, $P < 0,034$). La incidencia de trasplante hepático y muerte en este grupo fue del 11,7% si los pacientes tenían ictericia vs. 3,8% sin ictericia ($p < 0,04$). Los factores asociados con el desarrollo de insuficiencia hepática fulminante fueron género femenino (Odds Ratio (OR) 25; IC 95%: 4,1–151; $P < 0,0001$), daño hepatocelular (OR 7,9; IC 95%: 1,6–37; $P < 0,009$) y un valor basal de bilirrubina en plasma más alto (OR 1,15; IC 95%: 1,09– 1,22; $P < 0,0001$). (70) En un análisis del año 2.000 se confirmó que DILI era la principal causa de insuficiencia hepática aguda en los EE.UU. (causados principalmente por el acetaminofén). (71) En 2.010 un estudio multicéntrico en EE.UU. estimó que más de 1.100 medicamentos o productos herbales estaban asociados con DILI (72). En 2017, DILI seguía siendo la principal causa de insuficiencia hepática aguda. (70) En la revisión de Chang y Schiano, (73) a partir del

análisis de utilización de unos medicamentos preseleccionados se identificó a la amoxicilina-clavulánico como una de las causas más frecuentemente implicadas de daño hepático inducido por fármacos en todo el mundo y que las estatinas rara vez causan daño hepático clínicamente significativo, concluyendo que los esfuerzos de colaboración multicéntrica pueden contribuir a la comprensión actual y mostrar resultados del DILI.

Según la clasificación de Rawlins and Thompson,(17) la muerte celular en DILI tipo A o dosis-dependiente, se debe a las toxinas que llegan directamente a los hepatocitos e inducen estrés oxidativo en los orgánulos (como el retículo endoplásmico y la mitocondria) que inducen necrosis o apoptosis, mientras que en la muerte celular en DILI tipo B o DILI idiosincrático (IDILI) suele ser por el compromiso del sistema inmune innato y adaptativo, que involucra receptores de la muerte celular programada.

Iorga y cols.(74) revisaron las vías de muerte celular de los hepatocitos y las vías moleculares que conducen activación inmune y muerte celular. Concluyeron que la exposición de los hepatocitos al fármaco original o a los metabolitos reactivos puede inducir una variedad de respuestas al estrés intracelular del paciente y mecanismos adaptativos, generando señales de peligro que a su vez activan el sistema inmunitario innato y adaptativo. DILI da como resultado la inflamación de las células y/o su muerte (apoptosis o necrosis) tras una cascada de eventos que conducen a la alteración de la subrutina de muerte celular activada. La muerte celular es una característica dominante de DILI. Hay dos tipos principales de muerte celular, apoptosis y necrosis, y ambos pueden estar implicados e involucrados en DILI. No está claro si otros modos de muerte celular (piroptosis o muerte regulada por proceso inflamatorio y la ferroptosis o muerte celular por oxidación) contribuyen a DILI, mientras que la autofagia (mitofagia o autofagia selectiva de las mitocondrias) sería principalmente protectora.

Aunque el tipo de lesión hepatotóxica más característica es la directa al hepatocito, cualquier célula parenquimatosa o no parenquimatosa del hígado puede resultar dañada de forma aislada o combinada, pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida. Dependiendo de la célula predominantemente afectada, la lesión hepática resultante podrá ser de los siguientes tipos (63,75):

- La lesión de los *hepatocitos*: hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, cirrosis, hepatitis granulomatosa o tumores.
- El daño de los *colangiocitos*: colangitis aguda o crónica, o más raramente colangitis esclerosante.
- La toxicidad sobre las *células endoteliales*: podría ser causa de enfermedad venooclusiva hepática, peliosis hepática, síndrome de Budd-Chiari.
- El ataque de las *células estrelladas* (células de Ito) puede causar fibrosis hepática.

Reconocer estos tipos de lesión por medicamentos es importante para poder considerar la opción a la hora del diagnóstico, y evitar la infra-notificación. Para diagnosticar adecuadamente el DILI, debe iniciarse el proceso con la sospecha clínica, dado que si el clínico desconoce u omite esta opción no se llegará nunca a este diagnóstico. Posterior a la sospecha se debe realizar una anamnesis de potenciales causas e historial farmacológico, para poder diagnosticar un DILI hay que descartar cualquier otra causa del daño hepático(76) y hacer un interrogatorio apropiado de todos los productos que el paciente ha consumido dentro o fuera de prescripción, incluidos los productos herbales y otros productos adquiridos por otras vías.

Cabe resaltar que muchos de los pacientes que experimentan DILI leve son completamente asintomáticos, y estos individuos generalmente no sufren problemas hepáticos significativos o crónicos, mejorando por adaptación, sin necesidad de

discontinuación del medicamento.(77) Sin embargo, los medicamentos que causan DILI son cada día más numerosos y potencialmente peligrosos,(73) incluyendo también suplementos dietéticos, vacunas, productos herbales, cuya hepatotoxicidad ha aumentado de manera significativa en los últimos año.(78)

Davern (79) abordó la prevención de los casos de DILI grave, concluyendo que las principales estrategias son la educación a los pacientes, el *screening* hepático en los pacientes con medicamentos sospechosos y las correctas acciones legislativas de parte de los órganos reguladores. Una revisión de sobre DILI de Navarro y Senior (76) añadieron las mejoras en el proceso del desarrollo de nuevos medicamentos, vigilancia post-comercialización y la farmacogenómica de las documentadas. De igual manera, en EE. UU. una de las estrategias para mejorar el conocimiento de la DILI fue crear *The Drug-Induced Liver Injury Network* (DILIN) en 2004 para desarrollar instrumentos estandarizados de evaluación, nomenclatura, terminología y causalidad. Actualmente la red incluye unos 10 pacientes/mes y está desarrollando un repositorio de datos clínicos y muestras biológicas para futuros estudios de patogénesis y resultado DILI.(80) En Europa, también se creó un Grupo de trabajo internacional de expertos científicos en DILI, para la definición de caso y la estandarización fenotípica de DILI. (81) En el 2011, este grupo revisó la terminología y los criterios diagnósticos actuales de DILI para desarrollar criterios armonizados que definirían y caracterizarían las DILI, actualizando los previamente definidos a nivel internacional.(82,83)

Tabla 1. Criterios de laboratorio para DILI

Criterios de laboratorio para DILI de ambos consensos.		
	Consensus 1989	Consensus 2011
Alanina Aminotransferasa (ALT)	x3 LSN	x 5 LSN
Fosfatasa alcalina (FA)	x 2 LSN	x 2 LSN. (Particularmente acompañado de elevación de o 5'-nucleotidasa (5'-TN) o γ -Glutamyl Transpeptidasa (GGT) y sin lesión de hueso.
Gammaglutamil transferasa (GGT)	x2 LSN	
Bilirrubina total (BT)	x2 LSN	x2 LSN añadido a ALT x3 LSN
LSN - límite superior de la normalidad		

Se mantuvieron los fenotipos clínicos (81) como:

- Hepatoceleular R (LSN ALT/ LSN FA) ≥ 5 .
- Colestásica R ≤ 2 .
- Mixta $2 < R < 5$.

Y se añadió la descripción de la severidad:

- 1- leve Elevación de ALT / FA según los criterios de laboratorio y BT < 2 LSN.
- 2- moderada Elevación de ALT / FA según los criterios de laboratorio y BT > 2 LSN, o hepatitis sintomática.
- 3- severa Elevación de ALT / FA según los criterios de laboratorio, BT $\geq 2 \times$ LSN, y uno de los siguientes:
- Relación normalizada internacional $\geq 1,5$.
 - Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad < 26 semanas, y ausencia de cirrosis subyacente.
 - Otra falla orgánica debida al DILI.
- 4- fatal o trasplante -Muerte o trasplante debido a DILI.

El esfuerzo de este grupo de expertos ayuda a la adecuada caracterización y definición fenotípica de los casos, y ya ha sido adoptado por varios grupos de patólogos y redes de investigación institucionales. Estas recomendaciones facilitan las comparaciones entre la información recogida en los estudios y la colaboración entre investigadores en el campo.

La evaluación de Aithal y colaboradores(81) proporciona un patrón para la evaluación de DILI y además un método de evaluación de la causalidad medicamentosa. Sin embargo, es importante recalcar que a pesar de que el paciente cumpla con todos los criterios clínicos y de laboratorio, si por diferentes factores el evaluador no sospecha y/o no realiza una adecuada evaluación puede pasar por alto el diagnóstico. En los casos de reexposición, aumentan la probabilidad de hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad, así que cuando se conocen los antecedentes de RAM en el paciente, un nuevo evento es altamente prevenible. Sin embargo, las principales causas de estas RAM de reexposición prevenibles, fueron: la ausencia de diagnóstico del caso índice, la carencia de información al paciente o a su médico y el desarrollo de una reacción cruzada entre fármacos con estructura química relacionada.(84)

Varios grupos de investigadores han realizado comparaciones de los diferentes métodos de causalidad existentes. Lucena y el grupo del servicio de farmacología clínica de Málaga(85) compararon las evaluaciones de lesión hepática entre la escala RUCAM (*Council for International Organizations of Medical Sciences/ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM)*) y la escala de Maria & Victorino (M&V), observando una concordancia absoluta del 18% entre las 2 escalas en 42 casos (kappa ponderada 0,28), teniendo mayor poder discriminatorio la RUCAM. El método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM 1993),(82) es el algoritmo de diagnóstico más comúnmente empleado para evaluar la causalidad en DILI,(86–88) incluye la puntuación ponderada de un evento de acuerdo con 7 dominios distintos relacionados con la relación temporal entre la exposición a un fármaco en particular y la lesión hepática (tanto su inicio como su curso), la exclusión de etiologías alternativas no relacionadas con el fármaco, la exposición a otros medicamentos que podrían explicar el DILI, los factores de riesgo de la reacción hepática adversa, la evidencia en la literatura sobre el DILI del

fármaco en cuestión y respuesta a la reexposición a la medicación. La puntuación total (que va de -7 a +14) de la evaluación específica del dominio clasifica el evento como altamente probable (> 8), probable (6–8), posible (3–5), poco probable (1–2) o excluido (≤ 0), basado en la probabilidad de DILI.(83) Las categorías de muy probable, probable y posible se consideraron relacionadas con los fármacos (anexo 3.figura 1s).

Por otro lado, Watanabe y Shibuya (89) compararon una escala diagnóstica de nuevo uso de la Semana de enfermedades Digestivas-Japón (DDW-J, del inglés *Digestive Disease Week-Japan*) con la escala de la reunión internacional de consenso (ICM, del inglés, *International Consensus Meeting*) demostrando que la DDW-J pudo diagnosticar con mayor sensibilidad y una especificidad menor que la escala ICM (93,8% versus 77,8% y 89,1% versus 100%). Rockey y cols. compararon el Método de evaluación de causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM) con la opinión de expertos. El proceso estructurado de opinión de expertos de DILIN produjo tasas de concordancia y puntuaciones de probabilidad más altas que RUCAM en la evaluación de la causalidad, pero aún así hubo una considerable variabilidad inter-observador en ambos.(90) Otra de las escalas utilizadas fue la escala de diagnóstico clínico (CDS, del inglés *Clinical Diagnostic Scale* comparada con el ICM; una escala > 9 identificó los casos de DILI con una sensibilidad del 70% y un 98% de especificidad,(91) sin embargo, esta comparación se valoró con un tamaño muestral pequeño. Das y cols.(92) en 2018, realizaron un estudio para examinar las diferentes escalas de evaluación de causalidad de DILI, con los algoritmos disponibles (Organización Mundial de la Salud - Centro de Monitoreo de Uppsala (OMS-UMC), Naranjo, RUCAM, M&V y DDW-J) concluyeron que existen discrepancias entre las escalas, que podrían deberse a las diferentes definiciones de los criterios de causalidad de cada escala, así como la variabilidad subjetiva en la evaluación. La mejor concordancia se encontró entre las escalas RUCAM/CIOMS y DDW-J (κ w: 0.685).

El diagnóstico de DILI generalmente se realiza solo sobre la base de evidencia circunstancial ya que no hay marcadores específicos o hallazgos patológicos asociados con DILI.(89) Así mismo, la infra-identificación causada por la falta de modelos animales, el subregistro y los problemas prácticos de interacciones entre medicamentos pueden confundir el establecimiento de la causalidad,(73) por lo que se intentan predecir factores de riesgo por modelos de toxicidad, predictores de susceptibilidad genética, no genética y factores ambientales, que podrán orientar en la prescripción de medicamentos sobre todo en pacientes con enfermedad hepática. La cuidadosa monitorización de interacciones medicamentosas es especialmente importante en pacientes con trasplante hepático.

Uno de los factores no genéticos es la edad,(93) pero existen otros como el género, dosis diaria, características metabólicas, sensibilización cruzada y efecto de clase, interacciones con drogas, consumo de alcohol y estados de enfermedad subyacentes).(73) En la actualidad la edad puede constituir el factor de riesgo más característico dada la mayor longevidad de la población. (82)

En un estudio de la organización de las Naciones Unidas (ONU) se concluyó que la población mundial podría alcanzar casi 11.000 millones de personas, para 2050, y una de cada seis personas en el mundo (16% de la población) tendrá más de 65 años, en comparación con una de cada once en 2019 (9%). En 30 años, una de cada cuatro personas viviendo en Europa y América del Norte podría tener 65 años y más, y se proyecta que el número de personas de 80 años o más se triplicará, de 143 millones en 2019 a 426 millones en 2050.(94) El envejecimiento mundial, podría incrementar la incidencia de hepatotoxicidad, y si partimos de la base que DILI requieren de 1.000 a 10.000 personas expuestas para identificar el riesgo potencial de un medicamento, hay

que considerar que el diseño de los estudios utilizados para probar el beneficio/riesgo de un medicamento no tienen una representación adecuada de ancianos, ya que hasta no hace mucho, uno de los criterios de exclusión habituales de los ensayos clínicos era la edad, aun cuando, al autorizarse la comercialización de un medicamento estos son en su mayor parte consumidos por personas ancianas. Por ende, al comercializarse el medicamento, la infra-detección de DILI se veía potenciada por la infrarrepresentación de la población anciana en los pacientes estudiados.

1.6. HEPATOTOXICIDAD EN ANCIANOS

Si bien la edad en algunos casos es un factor protector, hasta el momento se ha descrito que a medida que aumenta la edad, el riesgo de lesión hepática también aumenta.(93,95–97) Meier y cols. concluyeron en un estudio prospectivo que el efecto de la edad sobre DILI no estaba claro y que no había una relación significativa entre la comorbilidad - polifarmacia y el riesgo de DILI. (65) Un estudio retrospectivo de la base de datos española de DILI idiosincrático,(93) aclaran que aunque la edad avanzada puede afectar el aclaramiento de ciertos sustratos de CYP3A, no encontraron ninguna alteración significativa de la actividad o expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I o fase II. En un estudio japonés(98) se evaluaron las características clínicas de los pacientes ancianos, concluyendo que asociado a la edad avanzada, existe un número alto de medicamentos prescritos, duración incierta de la medicación y mayor tiempo de exposición a algunos fármacos, y describió la DILI más frecuente de tipo colestásico; y en cuanto a los desenlaces, hospitalizaciones más largas, mayor requerimiento de tratamientos intensivos y menos precisión a la hora del diagnóstico, y así confirmaron que los pacientes de edad avanzada con DILI muestran características clínicas diferentes a los pacientes más jóvenes con DILI.

Para valorar más detalladamente los efectos del paso del tiempo en el hígado (Figura 1), Tajiri y Shimizu (99) publicaron los cambios fisiológicos:

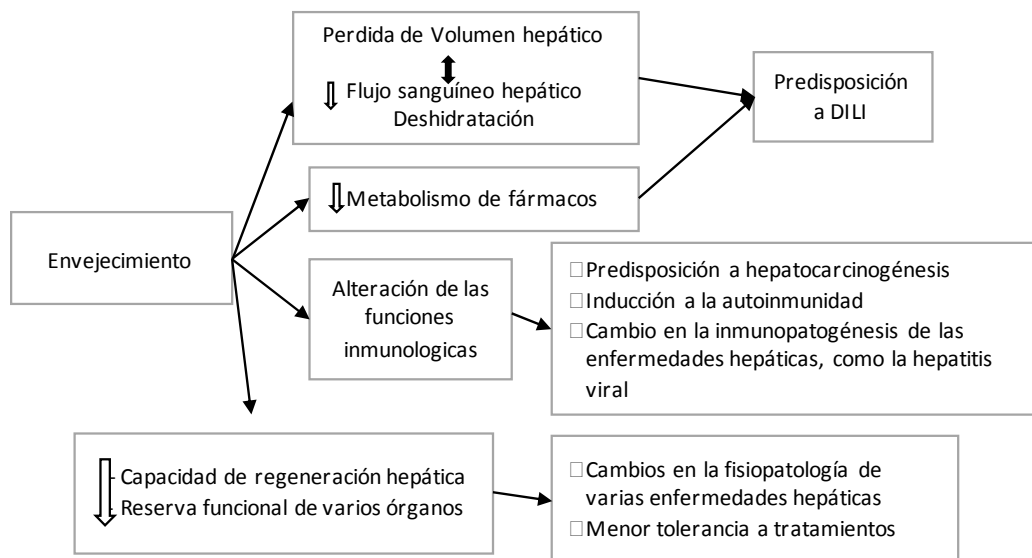
- El flujo sanguíneo disminuye significativamente (35-50%) con la edad. Esta disminución influye en el metabolismo hepático de primer paso que se reduce hasta un 30% después de los 70 años.
- Disminución del volumen hepático (disminución de 20-40%). Microscópicamente, disminución de mitocondrias/hepatocito y núcleos vacuolados.
- Acumulo de lipofuscina, así como proteínas dañadas y desnaturalizadas.
- Disminución en los niveles de bilirrubina debido a la reducción de la masa muscular y las concentraciones de hemoglobina, e igualmente disminución de las concentraciones de ALT.
- Disminución de la capacidad de regeneración hepática (bajo factor de crecimiento epidérmico circulante (EGF)). Baja proliferación de hepatocitos y reducción de los telómeros, entre otros.
- Disminución de las células involucradas en la inmunidad. Las concentraciones de inmunoglobulina pueden aumentar con la edad, pero las cantidades de anticuerpos específicos y la diversidad del repertorio de células B disminuyen.

Estos cambios y la disminución de la actividad del CYP450 (32% menos en >70 años) pueden afectar el metabolismo del fármaco, aumentando la susceptibilidad a la lesión hepática inducida por el fármaco, presentando disminución significativa de las funciones de reserva de varios órganos y reduciendo su tolerabilidad a los tratamientos para enfermedades hepáticas.

Lucena y cols(100) describieron que los pacientes de edad avanzada (> 75 años), tomaban significativamente más medicamentos concomitantes en el momento de la lesión

hepática; y en estudios observacionales, se ha observado que los pacientes mayores de 75 años requieren hospitalizaciones significativamente más largas por DILI.(98) En varios estudios se ha asociado el patrón de DILI colestásica con la edad.(98,100)

Figura 1. Cambios fisiológicos



Cambios fisiológicos en sujetos de edad avanzada asociados con el desarrollo o modificación fisiopatológica de enfermedades hepáticas. Modificado de: Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. World J Gastroenterol. 14 de diciembre de 2013;19(46):8459-67. (99)

En resumen, el hígado es el órgano más involucrado en el metabolismo de medicamentos, y DILI representa una alta carga en la salud pública al ser un evento característico importante para definir o no la comercialización y/o el seguimiento de un medicamento en el mercado, a pesar de la infrarrepresentación de sus notificaciones. A esta carga en salud, se suma el hecho de la poca mención de DILI en las características y cifras en los ancianos, con sus cambios farmacocinéticos y fisiológicos. Debido a la creciente población de adultos mayores en todo el mundo, ha habido un aumento en la tasa de polifarmacia, DILI y RAM. Los adultos mayores tienden a usar significativamente más medicamentos concomitantes, lo que probablemente se deba al mayor número de enfermedades subyacentes y a información contradictoria sobre las

enfermedades (la clínica de los pacientes geriátricos es diferente). Aunque no esté clara la asociación de DILI con la edad, se ha identificado que los ancianos presentan muchos otros factores(101, 102) y características que pueden potenciar el efecto nocivo de un medicamento, por lo que la vigilancia y el seguimiento estrecho es recomendado en esta población catalogada como población vulnerable. Y una de las premisas que más se repiten en estas reacciones es que la mayoría son prevenibles.

Es esencial examinar las características de DILI en esta población y ampliar la evidencia disponible, por lo que se decidió implementar un programa de farmacovigilancia proactivo y prospectivo en dos hospitales de la Comunidad de Madrid durante los períodos de hospitalización de los pacientes para describir los factores relacionados con DILI , y a través de señales de laboratorio, identificar estas DILI, tratarlas y notificarlas, creando una base de datos que permitiera realizar un análisis descriptivo, así como evaluar posibles factores predictores de DILI en ancianos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La caracterización de las DILI en los pacientes ancianos es indispensable para contemplar estas reacciones adversas graves, en una población especial con una clínica única. Esta descripción de las características clínicas y analíticas; la severidad, tipo, medicamentos causales y factores predisponentes ampliará el conocimiento en esta población vulnerable.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

- Implementación del programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio (PFVHSL) del Hospital Universitario La Paz en el Hospital Universitario de Getafe durante 2 años, para detección proactiva de DILI en pacientes mayores de 65 años ingresados a cargo del servicio de Geriátrica y de Urgencias.
- Describir las características clínicas y analíticas, severidad, tipo, medicamentos causales y factores predisponentes de las DILI en mayores de 65 años de los Hospitales de Getafe y La Paz, que fueron detectadas, diagnosticadas y notificadas a través del PFVHSL en dichos hospitales.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Incidencia de DILI en la población geriátrica en cada hospital
- Describir diferencias según los rangos de edad, sexo, peso, albúmina, antecedentes médicos, farmacológicos y toxicológicos.
- Tasas específicas por fármaco, a partir de los DDD de los fármacos más frecuentes y de las prescripciones hospitalarias.
- Describir las DILI según sean causantes de hospitalización o durante la hospitalización.

- Describir las estancias medias según los servicios médicos.
- Describir la cronología de las alteraciones analíticas de la función hepática y las más alteradas, describiendo para cada parámetro hepático los niveles basales, pico y de recuperación.
- Describir la severidad de las DILI en población geriátrica, según las alteraciones analíticas y desenlace de la DILI.
- Describir el fenotipo de DILI: hepatocelular, mixta, colestásica.
- Factores predisponentes de tipo de DILI y su gravedad.

3.DISEÑO Y POBLACION

3.1. DISEÑO

Fase I: Estudio observacional prospectivo. En esta fase se llevará a cabo la implementación del PFVHSL en el Hospital de Getafe durante dos años de trabajo con servicio de geriatría y el farmacólogo clínico.

Fase II: Estudio retrospectivo descriptivo. En esta fase se recogerán las RAM notificadas en el estudio prospectivo del HUG y se unificarán con la base de datos de farmacovigilancia para DILI en mayores de 65 años del HULP, se recogerán los datos de manera retrospectiva para ampliar las características de las DILI.

3.2. POBLACIÓN

La población incluida en el estudio serán todos los sujetos mayores de 65 años a los que se les diagnostica una DILI según los criterios de la convención de 1991,(83) detectada por el Programa de farmacovigilancia por Señales de Laboratorio en el Hospital (PFVHSL) en el tiempo de la implementación en el Hospital Universitario de Getafe (HUG) y en el tiempo de funcionamiento del programa en el Hospital U. La Paz (HULP). Como criterios de exclusión se consideró los acontecimientos adversos ocurridos en el contexto de un error de medicación, así como tampoco se han incluido las RAM causadas por una sobredosis accidental o intencionada

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTE 1 - PROSPECTIVA

El HULP, un hospital tercer nivel de complejidad de la comunidad de Madrid, proporcionó asesoría y entrenamiento de parte de los facultativos del servicio de farmacovigilancia (farmacólogos clínicos) para implantar un programa piloto de farmacovigilancia activa por señales de laboratorio en el HUG, un Hospital de segundo nivel de complejidad clínica, como que se describe en este trabajo. El HULP ha implementado desde 2007 en todos los servicios del hospital, un PFVHSL demostrando su utilidad en la detección y evaluación de las RAMs asociadas al aumento de morbilidad y tiempo de hospitalización.(39)

El PFVHSL se ha utilizado como metodología de detección y diagnóstico de RAM. Este programa tiene un sistema integrado a los resultados del laboratorio central del HULP (HULP - Sistema de Laboratorio Integrado LABTrack, versión Desarrollo) y se ha integrado en el laboratorio de análisis clínicos y hematología del HUG (HUG – Sistema informático de laboratorio ServoLab, Versión3). El HUG solicitó los respectivos permisos al Comité de Ética e Investigación Clínica en el año 2010 para implementar un proyecto de detección de RAM por medio de unas señales de laboratorio predefinidas, recuperarlas y almacenarlas automáticamente, tal y como funciona en el HULP. Este proceso permitió al farmacólogo clínico la identificación y el seguimiento prospectivo de probables RAM en los pacientes hospitalizados a cargo del servicio de geriatría y la evaluación de las hepatitis secundarias a una reacción adversa a medicamentos durante las fechas de 31/10/2016 al 01/01/2018, continuando el seguimiento de cada paciente al menos durante 1 año más.

Para la implementación del programa e iniciar el proyecto en el HUG, se realizó un plan de trabajo inicial, basándonos en:

- La familiarización del farmacólogo clínico con el programa y la metodología del seguimiento prospectivo en la práctica diaria del servicio de geriatría.
- La información al personal del servicio de Geriatría mediante sesiones clínicas en las que se recalcó la importancia de la notificación de RAMs.

4.2. PARTE 2 - IDENTIFICACIÓN DE LAS DILI

4.2.1. LA DEFINICIÓN DE LAS SEÑALES DE LABORATORIO DEL PROGRAMA:

El programa identificó las señales de laboratorio automatizadas (SLA) durante 24 horas, siete días de la semana. Estas señales de laboratorio se definen previamente a la activación de la señal. Se considero una señal positiva para DILI si se cumplió uno de los siguientes criterios del consenso de expertos de 1990, descrito por Bénichou,(83) basados en los limites superiores de normalidad (LSN):

- Alanina aminotransferasa (ALT) x 3 límite superior de la normalidad (LSN).
- Fosfatasa alcalina (FA) x 2 LSN
- Gammaglutamil transferasa (GGT) x2 LSN
- Bilirrubina total (BT) x2 LSN

4.2.2. EL PROCESO DEL HUG PARA LA DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAMG

El programa se llevó a cabo en tres fases:

Fase I: Esta fase se divide en 3 sub-fases:

- (i) Se recuperan las SLA predefinidas, realizadas en el servicio central de laboratorio del hospital, de todos los pacientes hospitalizados y de urgencia. El programa registra en una base de datos: la fecha de la señal, el servicio procedente y el tipo de señal alterada (por órganos). Un mismo paciente puede tener varias señales en un día.

- (ii) Se incluyen en una base de datos *screening* las señales identificadas del servicio de geriatría y de urgencias mayores de 65 años, se les asigna un número codificado de preinclusión.
- (iii) Se unifican las señales si son de un mismo sujeto y evento de hospitalización; si por el contrario es una hospitalización diferente, se procede a introducirlo en la base de datos con el mismo código pasado, pero como nuevo evento para evaluación y seguimiento.

Fase II: Tras la identificación de los pacientes, se revisan las historias médicas electrónicas (Estación Clínica /Documentación Clínica, S. Informática). Si aparece alguna de las causas alternativas a la alteración de los parámetros de laboratorio se excluye, porque en estos casos se considera que la sospecha de DILI es muy poco probable.

Fase III: En el resto de los eventos se asigna un número codificado de inclusión, se revisa su historial médico, se visita al paciente y / o se entrevista al médico responsable. Si existe una relación temporal con algún medicamento, entonces se considera sospechoso, y si después de una evaluación apropiada se excluyen otras causas alternativas, el caso se clasifica como sospecha de RAMG. Si finalmente se concluye que es una RAMG, se discute el caso con su médico responsable y se propone la retirada o reducción de dosis del fármaco, añadiendo una nota en la historia clínica. Se comenta con el medico responsable la recomendación de incluir la sospecha de RAM en el informe de alta se procede a notificar al sistema español de farmacovigilancia por las vías habituales de notificación.

4.2.3. RECOGIDA DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES.

Se recogen los siguientes datos de los pacientes DILI:

- Datos demográficos básicos (genero, edad, peso, altura, medicamentos concomitantes)
- Comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, hábitos tóxicos)
- Momento de la señal (durante la hospitalización o causante de la hospitalización)
- Número de fármacos en el momento de la señal
- Características del DILI, estancias hospitalarias, presencia de cronificación (resultados anormales de laboratorio sostenidos durante más de 3 meses), tipo / patrón de DILI, clasificación RUCAM, gravedad (leve, moderada, grave o fatal) y si el DILI o la alteración del laboratorio se registraron en los informes de alta de los pacientes.
- Fármacos sospechosos (al inicio y al final del tratamiento). Estos se registran de acuerdo con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC, sus siglas en inglés). La polifarmacia se definió como el uso de más de 4 fármacos en el inicio de la DILI.(102)
- Siempre que sea posible, se recogerán todos los datos de los medicamentos utilizados sin prescripción médica, productos con plantas medicinales u homeopatía. Se registra la presentación del medicamento, dosis, indicación, la cronología de la toma del fármaco e información de la reexposición (si procede).

4.2.4. NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAMG.

Se notifican al Centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid mediante la cumplimentación de la tarjeta amarilla electrónica: www.notificaram.es, haciendo constar en el formulario que procede de un estudio y si se considera que la RAM es el resultado

de una interacción entre varios medicamentos. Los efectos adversos que se sospecha son consecuencia del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, se notifican como sospechas de RAM. También se incluyen la causalidad y severidad del evento.(81) Si el médico responsable del paciente también ha sospechado la RAM y desea notificarla, se considera una notificación espontánea y figura como notificador principal, aunque se incorpora la información adicional recogida en el estudio.

4.3. PARTE 3 - BASE DE DATOS.

Para este estudio se creó una base de datos en la que se recogen las variables necesarias para el análisis. Las variables recogidas al inicio (momento en el que se confirma la sospecha de DILI):

Tabla 2. Variables recogidas al inicio

VARIABLES	
Fecha de la RAM	dd/mm/yyyy
Fecha de nacimiento	dd/mm/yyyy
Sexo	0-Varón / 1-Mujer
Tipo y alteración de laboratorio	
Medicamento probable	Medicamento/s sospechosos
Día_ingreso	dd/mm/yyyy
Día_alta	dd/mm/yyyy
Causa de ingreso	Motivo de ingreso
Días de hospitalización	Tiempo entre el alta y el ingreso
Tratamiento habitual	Medicación concomitante
Número de fármacos	
Actuación clínica	
Servicio de origen de la señal	
Causa alternativa	
En caso de DILI, fármaco sospechoso	
Notificación: número	

RAM reacción adversa al medicamento, formato de fecha dd/mm/yyyy- día, mes y año, DILI - drug induce liver injury

Desde el 2007 el HULP, ya utiliza este programa como actividad asistencial diaria de la unidad de farmacovigilancia del servicio de farmacología clínica, el farmacólogo a su criterio y tras su evaluación y seguimiento solicita las pruebas necesarias para confirmar o descartar una RAM.

4.4. PARTE 4 - RETROSPECTIVA

Durante el segundo semestre de 2019 se procedió a unificar las bases de datos procedentes de los dos centros participantes (HULP y HUG) y se completó la información necesaria. El tiempo de recogida de los datos fue diferente en ambos hospitales:

Tabla 3. Variables recogidas de forma retrospectiva

<u>VARIABLES</u>	
Día de la señal	DD/MM/YYYY
Año de nacimiento	YYYY
Edad en el momento de la notificación	XXX
Sexo	0-Hombre / 1-Mujer
Momento de la señal	0-CAUSANTE DE HOSPITALIZACIÓN / 1-DURANTE HOSPITALIZACIÓN
Día_ingreso	DD/MM/YYYY
Día_alta	DD/MM/YYYY
Causa de ingreso	XX
Servicio de hospitalización	M.Interna, Trauma, Hematología, Neumología, Digestivo, Geriátrica, Cardiología, Oncología, Neurología, Cirugía Y Otros
RAM previas	0-NO / 1-SI
Grupo farmacológico sospechoso	Clasificación del grupo por el código químico terapéutico anatómico (ATC)
Subgrupo farmacológico sospechoso	Clasificación del subgrupo por el código químico terapéutico anatómico (ATC)
Fármaco sospechoso	Nombre Genérico
Día de inicio medicación	DD/MM/YYYY / 2-DESCONOCIDO
Día fin	DD/MM/YYYY / 2-DESCONOCIDO
Co-medicación	XX / 0- NINGUNA
Número co-medicación	0-4 / 5-10 / ≥11
Polifarmacia	<4 fármacos - 0 / ≥4 fármacos - 1
RUCAM causalidad	0-Altamente probable / 1- probable / 2-posible
Severidad	0-leve / 1-moderado /2-severa / 3-fatal o trasplante
Tipo de DILI	0-hepatocelular / 1- mixta / 2-colestásica
Desenlace	0-recuperacion / 1-trasplante / 2-secuela / 3-muerte / 4-muerte no relacionada
<i>formato de fecha dd/mm/yyyy- día, mes y año, RAM- reacción adversa al medicamento, DILI - drug induce liver injury.</i>	

- En el HUG→ Durante el tiempo de la implementación del programa, en los mayores de 65 años con identificación de DILI por el PFVHSL en el servicio de urgencias y geriatría.

31/10/2016 al 01/01/2018

- En el HULP→ Desde el inicio del uso del programa en julio del 2007 hasta finales del 2015, se recogió solo hasta esta fecha por el cambio de los criterios de laboratorio de DILI utilizados en HULP, Ya que a partir de esa fecha se siguieron las recomendaciones por las guías de DILI en FV actualizadas, para todos los servicios del HULP.

01/07/2007 al 31/12/2015

Se seleccionaron pacientes mayores de 65 años en el momento de la aparición del evento (DILI), y se recogieron otras variables retrospectivamente de la historia clínica del paciente (Tablas 3,4 y 5).

Tabla 4. Comorbilidades

VARIABLES	
Hepatopatía previa	0-NO / 1-SI
RAM previa	0-NO / 1-SI
Peso	Kg
Talla	cm
IMC	Kg/cm ²
Albúmina en sangre	g/dl
Hipertensión	0-NO / 1-SI
Dislipemia	0-NO / 1-SI
Diabetes mellitus	0-NO / 1-SI
Fumador	0-NO / 1-SI / 2-EX
Alcoholismo	0-NO / 1-SI / 2-EX
Otras comorbilidades	0-NINGUNA, OTRAS
Cronificación	0-NO / 1-SI
Recogida de hipertransaminasas en la HC	0-NO / 1-SI
Recogida de RAM en la HC	0-NO / 1-SI
<i>kg - kilogramos, cm - centímetros, IMC - índice de masa corporal en kg/cm², g/dl – gramos/ decilitros, ex – exfumador/exbebedor, HC historia clínica.</i>	

Las variables de laboratorio se registraron en tres momentos (basal, máximo pico y recuperación) e incluyeron: alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total (TB), gamma-glutamyl transferasa (GGT), actividad de tromboplastina (ACTP), lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina, albúmina, pH sanguíneo y eosinófilos. Se calculó el aumento por encima del límite de lo normal para todas las variables de laboratorio (tabla 5). Y aunque no fue una constante de todos los casos, también se recogió la existencia de autoanticuerpos.

Tabla 5. Pruebas de laboratorio

VARIABLES	
Albúmina	DATO Y dd/mm/yyyy
ALT basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
FA basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
Bilirrubina basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
GGT basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
ACTP basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
LDH basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
pH basal/máx/rec	DATO Y dd/mm/yyyy
<i>Formato de fecha dd/mm/yyyy- día, mes y año, máx máximo valor, rec valor de recuperación, ALT - alaninotrasferasa, FA- fosfatasa alcalina, BT - bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa. ACTP actividad de tromboplastina, LDH lactato deshidrogenasa</i>	

Según los datos en la Historia clínica se valoró el tipo de DILI definido por la conferencia (CDER-PhRMA-AASLD) del año 2.000.(103). La severidad se estableció según las directrices tripartitas armonizadas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano,(104) la causalidad según RUCAM 1993 (82) y el desenlace se describió como recuperación, necesidad de trasplante, secuela, muerte o muerte no relacionada. (81) Además, se valoró si la información del DILI o elevación de enzimas hepáticas se había documentado o no en la historia clínica, a través del informe de alta.

5. ANALÍISIS ESTADÍSTICO

5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en una prueba de contraste bilateral, se precisaron 261 casos en el grupo de DILI leves y 182 en el de moderada o severa. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. La incertidumbre de la asociación se evaluó calculando el intervalo de confianza de Poisson bilateral del 95%.

5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

Los datos descriptivos se presentaron como medias (desviación estándar) y N (% , proporciones). Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DE), posteriormente, se realizó un análisis bivariado para determinar las variables potencialmente relacionadas con la aparición de DILI. Para las variables cualitativas relacionadas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado; y para las variables cuantitativas, se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

5.3. LA TASA DE INCIDENCIA DE DILI

Se realizó una búsqueda en la central de gestión del hospital para conocer el total de pruebas de laboratorio realizadas durante el estudio y cuáles de esas eran pruebas hepáticas. También se realizó la consulta a la central de gestión del hospital para conocer el total de sujetos hospitalizados en el tiempo del estudio en cada uno de los hospitales y, en el caso del HUG, en el servicio de geriatría. A partir de estos datos se realizó el cálculo de la incidencia de DILI con 95% de Intervalo de confianza mediante el modelo de regresión de Poisson en ambos hospitales y después, solo en el servicio de geriatría.

La tasa de incidencia de DILI se calculó dividiendo el número de casos de DILI entre número total de pacientes hospitalizados mayores de 65 años (Figura 2), y separados según sean DILI causantes de hospitalización o DILI durante la hospitalización.

Figura 2. Ecuación - Incidencia DILI por hospitalización

$$\text{Incidencia DILI} = \left(\frac{\text{N. Casos DILI durante el estudio}}{\text{N. total de Hospitalización durante el estudio}} \right) * 10000$$

5.4. CÁLCULO DE LA PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN EN DILI

¡Error! Marcador no definido.

Se comparó la estancia media de los pacientes con la estancia media en cada uno de los servicios de procedencia del caso (es decir, la estancia media de todos los pacientes de ese servicio durante el año del seguimiento del estudio dado por la central de gestión). El resultado fue un número positivo o negativo en función de si los pacientes pasaban más o menos días en el hospital de lo esperado por servicio por año, lo que nos permitió reportar el tiempo de ingreso de las DILI ocurridas durante la hospitalización o las que provocaron hospitalización.

5.5. CÁLCULO DE DDD EN DILI

El consumo de medicamentos se computó en dosis diarias definidas (DDD), que es la dosis estándar para adultos de un medicamento para un día de tratamiento, según lo define el sistema de clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud.(105) Se calcularon las DDD para los casos de DILI que ocurrieron durante la hospitalización. En primer lugar, calculamos el tiempo de consumo en DDD y posteriormente se solicitaron los datos en cada hospital para saber la tasa de consumo en DDD durante la hospitalización de estos mismos fármacos. Solo se usaron las DILI causadas durante la hospitalización, ya que al ser un análisis retrospectivo de las DILI causantes de hospitalización no pudimos obtener el dato exacto del consumo en el domicilio. De los datos solicitados a los hospitales, solo se recibieron los del HULP, por lo que este cálculo se realizó solo en la población del HULP.

La tasa de incidencia de DILI por 10.000 DDD se calculó multiplicando el número de DDD por el número medio de días en que se consumió cada fármaco (fecha fin de toma de medicación - fecha de inicio de toma de medicación) para cada fármaco sospechoso (figura 3). El resultado se dividió por el consumo de cada fármaco (en DDD) en el hospital durante el período de estudio (figura 4).

Figura 3. Ecuación - Consumo fármaco sospechoso DDD (DILI HULP/DH)

$$\text{Consumo en DDDs en DILI DH} = (\text{DDD}) * \left(\frac{\text{Media de días de consumo de cada farmaco}}{\text{de cada farmaco}} \right)$$

Consumo de fármacos en DILI por medicamento sospechoso durante la hospitalización.

Figura 4. Ecuación - Incidencia de casos de DILI

$$\text{Incidencia} = \left(\frac{((\text{Consumo del farmaco sospechoso DDD}) * (\text{N. Casos total}))}{\text{Consumo total del farmaco sospechoso en HULP}} \right) * 10000$$

DILI por 10.000 DDDs del medicamento sospechoso.

Consumo del fármaco sospechosos DDD: DILI HULP/DH

N. Casos total: HULP/HD

5.6. CÁLCULO DEL CAMBIO DE LA PRUEBA DE LABORATORIO POR DÍA

Además del análisis de las pruebas de laboratorio con el valor real, se realizó una normalización del valor, es decir, a partir de las medias de los rangos (tabla 6). Se generó un valor de normalidad de cada prueba, y se calculó las veces que aumentó o disminuyó el valor de cada caso respecto a su valor de normalidad. Se realizaron comparaciones entre los valores basales, picos máximos y valores de recuperación de la señal.

Tabla 6. Valores de normalización de las variables de laboratorio

PRUEBA DE LABORATORIO	VALORES DE MEDIDA	PARÁMETROS DE NORMALIDAD	MEDIA DE NORMALIDAD
Albúmina	g/dL	3,40 – 4,90	4,15
ALT Basal	U/L	12 - 78	45
FA Basal	U/L	50 - 136	93
BT Basal	mg/dL	0 - 1	0,5
GGT Basal	U/L	5 - 55	30
ACTP Basal	%	70,0 – 110,0	90
LDH Basal	U/L	84 - 246	165
pH Basal		7,35 – 7,45	7,4
Creatinina	mg/dL	0,50 – 1,20	0,85
Eosinófilos	$10^3/\mu\text{L}$	0 – 0,50	0,25

ALT – Alaninotrasferasa, FA- fosfatasa alcalina, BT - bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa. ACTP actividad de tromboplastina, LDH lactato deshidrogenasa. g/dl -gramos/decilitros, U/l unidades/litros, mg/dl-miligramos/decilitros.

El cálculo del cambio de la prueba por día/s se realizó de dos maneras, según los casos que causan hospitalización (CH) y según los que suceden durante la hospitalización (DH), para tomar el tiempo de referencia del valor basal:

- En el caso de DILI CH se consideró como fecha de la medida basal, 30 días antes de la alarma.
- En el caso de DILI DH se tomó como fecha de la medida basal, la fecha de ingreso al hospital.

A partir de los valores hallados en las pruebas de laboratorio con su valor bruto y normalizado, se calculó el cambio por días de la prueba con pico máximo y de recuperación con fecha basal según lo ya indicado en DILI causante de hospitalización (30 días antes), y en DILI durante la hospitalización (fecha de ingreso), y el valor de recuperación con el valor de la prueba máxima.

5.7. MODELOS PREDICTIVOS

Se realizaron modelos de regresión logística, utilizando como variables dependientes:

- Tipo de DILI (hepatocelular vs. colestásica/mixta)
- Severidad (severa vs. Leve/moderada)
- DILI (Durante hospitalización vs. Causante Hospitalización)
- Polifarmacia (Sí vs. No)
- Cronificación (Sí vs. No)

En relación con los parámetros de laboratorio basales y máximos, y los grupos, subgrupos y fármacos sospechosos se calculó el Odds Ratio (OR) y a partir de curvas ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic*) se calculó el área bajo la curva con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%.

A partir de estas curvas ROC se construyó un modelo saturado de una curva ROC para evaluar los factores explicativos asociados con el tipo, la gravedad, el tiempo de DILI (en el hospital o antes) y la polifarmacia en los casos de DILI. Para obtener el modelo parsimonioso, se realizó un procedimiento Backward stepwise, que comenzó con un modelo utilizando todas las variables de confusión disponibles en la base de datos y eliminándolas progresivamente hasta que todas las variables incluidas en el modelo fueran significativas (inclusión $p < 0,05$ y exclusión $p > 0,1$). Este algoritmo se realiza para maximizar la capacidad predictiva.

Posterior a las estimaciones del modelo saturado se decidió validar los resultados usando una validación cruzada con la muestra dividida en 4, 5 y 10 grupos (k-fold cross-validation), así pudimos valorar el grado de reproducibilidad mediante el cálculo de la varianza de estimación del modelo y si había diferencias estadísticas significativas entre las repeticiones de las pruebas y si era reproducible o no.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS, REGULATORIAS Y CRONOGRAMA.

La parte prospectiva de este estudio fue aprobada el 24 de noviembre de 2010 por el comité ético de investigación clínica de Hospital U de Getafe (Anexo 1) y el 04 julio 2019 fue aprobada por este mismo comité la evaluación retrospectiva del programa (Anexo 2). El investigador se aseguró de que el estudio se realizará cumpliendo con los establecido en la declaración de Helsinki,(106) las Guías ICH de Buenas Prácticas Clínicas(107), y conforme a Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.(108) El presente estudio se realizó de acuerdo con las directrices especificadas en la Orden SAS/3470/2009 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de 16 de diciembre, sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.(109) Se siguieron las directrices de la Comunidad Europea incluidas en la sección cuarta del capítulo V del "Notice to Applicants" y "Notice to Marketing Authorisation Holders. Pharmacovigilance Guidelines" del 29 de enero de 1999, el RD 577/2013, de 26 de julio, que regulan la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.(15) Al realizarse la evaluación de la base de datos retrospectiva con datos desde 2007 se solicitó la exención de consentimiento informado.

El personal a cargo del estudio se aseguró de mantener absoluta confidencialidad y el anonimato de los casos. Se siguieron las recomendaciones aplicables durante todo el proyecto en el proceso de archivo de la documentación. La información se recogió de la historia clínica del hospital. El número de historia clínica permaneció vinculado al código de estudio en una lista cruzada que quedó bajo la custodia del investigador principal securizada con contraseña, realizando una base de datos pseudonimizada con las variables recogidas en el cuaderno de recogida de datos. El investigador veló por que el estudio cumpliera con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. (110) Los datos no se podrán copiar o utilizar con fin distinto al que está determinado.

Figura 5. Cronograma.

TIEMPO (AÑOS)	1er AÑO	2do AÑO	3er AÑO	4to AÑO	5to AÑO
Creación del plan de trabajo y preparación del H.U Getafe	■				
Recolección de señales de laboratorio diariamente	■	■	■		
Algoritmo de sospechas de RAM Y notificaciones diarias	■	■	■		
Creación del Plan de trabajo sobre DILI en el HUG y HULP				■	
Creación de base de datos HUG-HULP y análisis de datos				■	
Publicación y presentación del trabajo a la UAM				■	■

HUG- Hospital U. de Getafe, RAM - Reacción adversa a medicamentos, DILI- drug induce liver injury, HULP – Hospital U. la Paz, UAM-Universidad Autónoma de Madrid

7.RESULTADOS

7.1. RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA EN HUG

La implementación del programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio (PFVHSL) en el Hospital U. de Getafe se realizó durante aproximadamente 3 años, para la detección de RAMs en pacientes mayores de 65 años del servicio de Geriátrica y de Urgencias. La implementación se llevó a cabo en dos periodos:

7.1.1. PROYECTO PILOTO (APRÓX. 2 AÑOS):

- Difusión de la labor del farmacólogo clínico, difusión de la forma de notificar las sospechas de RAM mediante sesiones de formación a los residentes y adjuntos del servicio de geriatría y rotantes en planta de geriatría de otras especialidades. Se realizaron un total de 4 sesiones con una duración de 45 minutos cada una de ellas.
- Se realizaron las exportaciones de las señales de laboratorio del servicio de Geriátrica (señales generadas 24 horas durante los 7 días de la semana) cada 7 días con evaluación de los casos de forma conjunta con los médicos responsables de los pacientes durante el primer año. Los casos diagnosticados fueron notificados como sospecha RAM a al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Teniendo en cuenta el número de notificaciones al finalizar los dos años se decidió ajustar los tiempos de seguimiento a cada 3^{er} día y ampliar la población a los sujetos de urgencias.

7.1.2. PROYECTO PROSPECTIVO (14 MESES):

Exportación de las señales de laboratorio recogidas en el servicio de Geriátrica y en el servicio de urgencias generales (señales generadas 24 horas durante los 7 días de la semana) cada tres días. Los casos diagnosticados fueron notificados como sospecha RAM. Al final del seguimiento prospectivo, el servicio de Geriátrica se había habituado al seguimiento de las RAMs, siguiendo las recomendaciones del farmacólogo clínico y considerando la posible reacción farmacológica entre los posibles diagnósticos dentro de

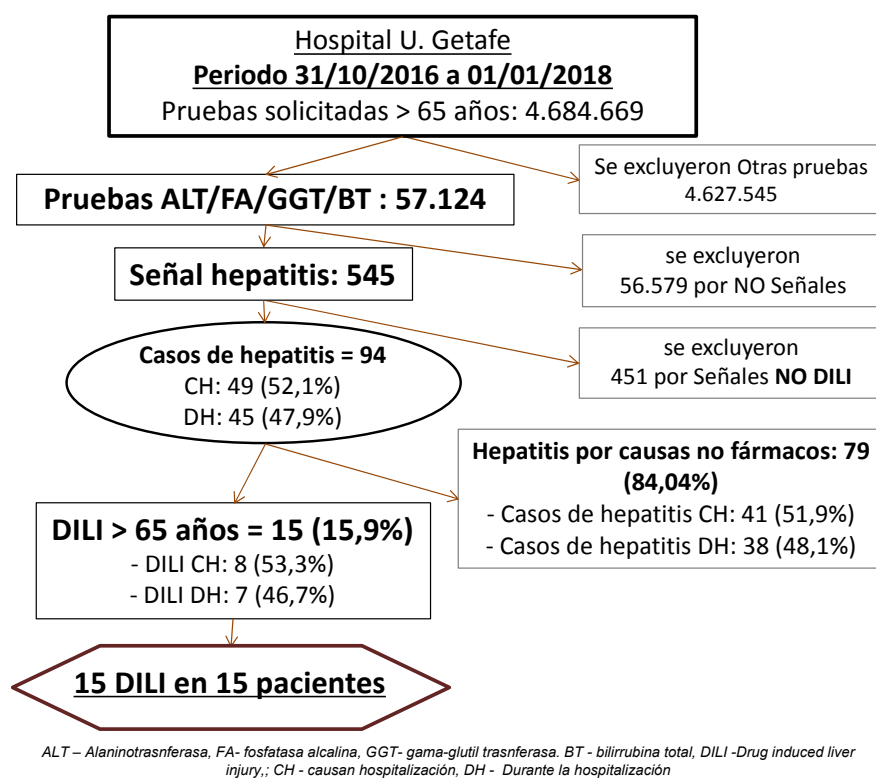
su práctica clínica habitual. Además, hubo un aumento de las interconsultas telefónicas de los facultativos al farmacólogo clínico, generándose un trabajo en equipo.

7.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA DEL HULP Y HUG

7.2.1. INCIDENCIA Y PROLONGACIÓN DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

Durante el periodo de estudio en el HUG (31/10/2016 a 01/01/2018) se solicitaron 4.684.669 pruebas analíticas en mayores de 65 años, de estas, 94 cumplieron criterios de señal sospechosa de DILI y 15 (15,96%) DILI se confirmaron durante el seguimiento de farmacovigilancia en 15 pacientes (figura 6), 8 de ellos como causa de hospitalización y 7 durante la hospitalización, lo que resulta un valor predictivo positivo de 15,95%.

Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de casos HUG.



En el servicio de geriatría durante el tiempo del estudio hubo un total de 2.041 hospitalizaciones por lo que la incidencia de la DILI fue de 73,49/10.000 hospitalizaciones (IC95% 58,11 - 91,79 por 10.000 hospitalizaciones) distribuido en:

- DILI causantes de hospitalización:
39,19(IC95% 28,58 – 53,31) por 10.000 hospitalizaciones.
- DILI durante la hospitalización:
34,29 (IC95% 19,42 – 41,65) por 10.000 hospitalizaciones)

Durante el periodo de estudio en el HULP (01/07/2007 al 31/12/2015) se solicitaron 126.103.639 de pruebas analíticas en mayores de 65 años. Se detectaron 443 (12,2%) casos de DILI en 426 pacientes (figura 7), 117 casos causaron hospitalización y 326 se produjeron durante la hospitalización, obteniendo un valor predictivo positivo de 12,24%. De los 443 casos detectados, 13 pacientes tuvieron más de un episodio de DILI (11 pacientes tuvieron 2 episodios, 1 paciente tuvo 3 episodios y 1 tuvo 5 episodios).

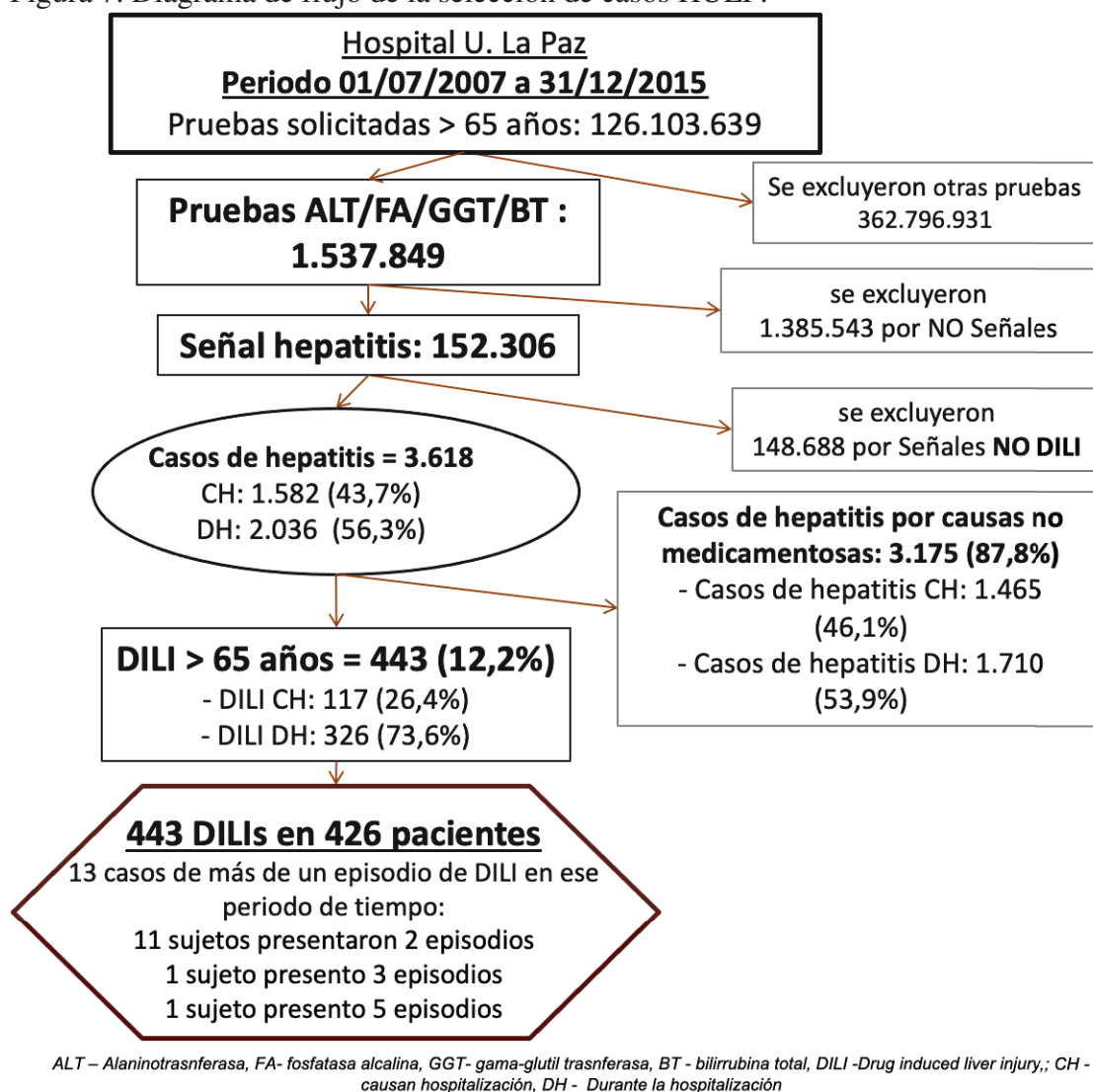
La incidencia de la DILI fue de 25,29 (IC95% 16,98 – 36,90) hospitalizaciones:

- DILI causantes de hospitalización:
6,68 (IC 95% 2,81 – 13,06) por 10.000 hospitalizaciones.
- DILI durante la hospitalización:
18,61 (IC 95% 11,44 – 28,45) por 10.000 hospitalizaciones.

De estos 443 casos de DILI en el HULP, 16 casos fueron en el servicio de geriatría de los que 5 causaron hospitalización y 11 se produjeron durante la hospitalización. En el servicio de geriatría durante el tiempo del estudio hubo un total de 2021 hospitalizaciones. La incidencia de la DILI en el servicio de geriatría fue de 79,17 (IC95% 63,44 – 98,46) por 10.000 hospitalizaciones distribuido en:

- DILI causantes de hospitalización:
24,74 (IC95% 16,18 – 35,71) por 10.000 hospitalizaciones
- DILI durante la hospitalización:
54,43/ hospitalizaciones en geriatría (IC95% 41,43 – 70,46) por 10.000 hospitalizaciones

Figura 7. Diagrama de flujo de la selección de casos HULP.



No hubo diferencias significativas entre los casos de DILI detectados en los dos hospitales. La tasa de incidencia global de DILI fue de 76,33 / 10.000 ingresos (IC del 95%: 60,78 a 95,13 por 10.000).

7.2.2. DURACIÓN DE LA ESTANCIA DE DILI

durante la hospitalización fue de + 17,9 días. La tabla 7 muestra la estancia media de los servicios en los cuales estuvieron ingresados los casos de DILI, causantes de hospitalización y durante la hospitalización (CH y DH), y el cálculo de la prolongación de la hospitalización de DILI:

- La estancia media de todos los servicios durante el estudio: 8,48 días.
- La prolongación media de la estancia (diferencia entre las estancias de los casos de DILI y las estancias esperadas del servicio): +14,4días (DE 24,11 días).

Los servicios en los que se identificaron más DILI fueron Medicina interna y Traumatología (41% de todos los casos). Los servicios que más prolongaron la hospitalización en las DILI CH fueron Cirugía seguido de Traumatología. En el caso de las DILI DH fueron Neurología y Traumatología (tabla 7).

Tabla 7. Prolongación de la hospitalización por servicio

	DILI CH (n)		DILI DH (n)	
	dd	(+/-d)	dd	(+/-d)
TODOS LOS SERVICIOS (n=458)	8,14	142 (+6,44)	8,52	316 (+17,9)
M.INTERNA (n= 120)	9,29	45 (+4,60)	9,27	75 (+17,06)
TRAUMATOLOGIA (n=67)	3,6	2 (+27,4)	3,42	65 (+21,2)
OTROS (n= 53)	6,66	25 (+6,26)	7,61	28 (+25,75)
HEMATOLOGIA (n= 39)	14,28	5 (-2,88)	15,6	34 (+13,24)
NEUMOLOGIA (n= 36)	11,05	2 (+6,45)	10,8	34 (+10,3)
DIGESTIVO (n= 29)	7,1	27 (+12,5)	7,3	2 (+0,7)
GERIATRIA (n= 27)	3,79	12 (+0,79)	5,15	15 (+8,36)
CARDIOLOGIA (n= 26)	6,54	5 (-0,54)	6,43	21 (+11,66)
ONCOLOGIA (n= 25)	11,3	15 (+0,17)	10,9	10 (+7,2)
NEUROLOGIA (n= 21)	9,1	1 (+1,9)	8,89	20 (+32,21)
CIRUGIA (n= 15)	6,45	4 (+36,3)	7,36	11 (+21,45)

DILI CH- Estancias medias de DILI causante de hospitalización. DILI DH - Estancias medias de DILI causada durante la hospitalización. dd- estancia media durante el periodo de seguimiento. (+/-d) tiempo en días de exceso o no en la hospitalización.

7.2.3. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES.

La Tabla 8 muestra las características generales de los 441 pacientes con DILI. La edad media de las DILI fue 76,61 (DE 7,9) años, 240 fueron mujeres (54,42%). La media de fármacos por paciente fue de 8,66 y el 83,44% de los pacientes recibían cinco o más fármacos. La edad media de los pacientes de HUG fue significativamente mayor (84 vs.

76 años, $p=0,0001$). En el Anexo 4. **Tabla 1s**, se pueden ver las características de los pacientes con DILI en cada uno de los dos hospitales.

Tabla 8. Características generales de los pacientes con DILI

Variable		441	
Número de pacientes, <i>n</i>		441	
Edad, años, media (DE)		76,6	(7,92)
Sexo mujer, <i>n</i> (%)		240	(54,42)
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)		14,4	(24,15)
Número fármacos, media (DE)		8,7	(4,21)
Polifarmacia, <i>n</i> (%)		368	(83,44)
Pacientes tomando 5 – 10 fármacos		208	(47,16)
Pacientes tomando más de 10 fármacos		175	(39,68)
Antecedente de RAM, <i>n</i> (%)	No	399	(90,47)
	Si	42	(9,52)
Hepatopatía previa, <i>n</i> (%)	No	403	(91,59)
	Si	37	(8,40)
Peso (Kg), media (DE)		70,4	(15,12)
Talla (cm), media (DE)		162,9	(75,04)
Albúmina en sangre (g/dL), media (DE)		3,2	(0,55)
IMC, media (DE)		27,7	(5,48)
Hipertensión arterial, <i>n</i> (%)	No	125	(28,34)
	Si	316	(71,65)
Dislipemia, <i>n</i> (%)	No	262	(59,41)
	Si	179	(40,58)
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	No	314	(71,20)
	Si	127	(28,79)
Hábito tabáquico, <i>n</i> (%)	No	301	(68,25)
	Fumador	42	(9,52)
	Ex - Fumador	98	(22,22)
Hábito alcohólico, <i>n</i> (%)	No	369	(83,67)
	Alcoholismo	52	(11,79)
	EX-Alcoholismo	20	(4,53)

DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, RAM reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->4 medicamentos concomitantes, IMC índice de masa corporal.

7.2.3.1. DILI SEGÚN SEXO Y EDAD

En la tabla 9 se muestran las características de las DILI según la edad y el sexo. Se observan diferencias estadísticamente significativas para la edad (mayor edad en las mujeres 77,7 vs. 75,3 años $p=0,0047$), el peso, la talla e índice de masa corporal (IMC). Por otro lado, los hombres tuvieron DILI de mayor severidad (moderada, grave o fatal) 41,7% vs. 29,14% ($p=0,0026$) y peor desenlace (secuela o muerte) 6,19% vs. 2,04% ($p=0,040$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los antecedentes de hepatopatía previa, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus o dislipemia. También se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mayor frecuencia de hábito tabáquico y alcohólico en los hombres respecto a las mujeres (14,7% vs. 4,9% y

20,8% vs. 3,6%, respectivamente). En cuanto a parámetros de laboratorio en el momento de la RAM se encontró que las mujeres tuvieron significativamente creatininas más alteradas, mientras que los hombres presentaron de forma significativa peores valores de bilirrubina y ACTP.

La tabla 9, también muestra las DILI categorizados según edad (menores de 75 vs. mayores de 75 años). En nuestro estudio además de hallar una mayor incidencia de DILI en el grupo mayor de 75 años con respecto al grupo menor de 75 (249 vs. 209) y mayor porcentaje de polifarmacia (77,99 vs. 88,35%, $O=0,004$), se observó una mayor comorbilidad (HTA y dislipemia). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la composición corporal, menor talla (157,2 cm vs. 169,7 cm), peso (69,2 kg vs. 73,2 kg) y albúmina media en sangre (3,2 g/dL vs. 3,3 g/dL) en los >75 años. Los hábitos tabáquico activo, 15,31% vs. 4,42%, y alcohólico activo 15,79% vs. 8,03% ($p<0,0001$) fueron más frecuentes en los menores de 75 años. En los cambios por día de las pruebas de laboratorio se observó diferencia significativa de mejor recuperación de los valores de LDH y Bilirrubina total en los <75 años.

Tabla 9. DILI según sexo y edad

Variable		Hombres	Mujeres	p-valor	Edad ≤75	Edad >75	p-valor
Sexo mujer, n (%)		211 (46,1)	247 (53,90)	0,320	101 (48,33)	146 (58,63)	0,035
Edad, años, media (DE)		75,3 (7,11)	77,7 (8,45)	0,005	209 (45,63)	249 (54,37)	
DILI durante la hospitalización, n (%)		147 (69,67)	169 (68,42)	0,852	146 (69,86)	170 (68,27)	0,792
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)		15,6 (24,39)	13,1 (23,86)	0,508	18,5 (29,37)	10,7 (17,91)	0,069
Antecedente de RAM, n (%)	No	189 (89,57)	211 (85,43)	0,234	178 (85,17)	222 (89,16)	0,255
	Si	22 (10,43)	36 (14,57)		31 (14,83)	27 (10,84)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepato-celular	108 (51,43)	135 (54,88)	0,293	100 (48,08)	143 (57,66)	0,158
	Mixto	37 (17,62)	49 (19,92)		50 (24,04)	36 (14,52)	
	Colestásico	65 (30,95)	62 (25,20)		58 (27,88)	69 (27,82)	
Número fármacos, media (DE)		8,7 (4,08)	8,7 (4,28)	0,984	8,4 (4,45)	8,9 (3,93)	0,094
Polifarmacia, n (%)		181 (85,78)	202 (81,78)	0,305	163 (77,99)	220 (88,35)	0,004
Causalidad, n (%)	Altamente probable	115 (54,5)	138 (55,87)	0,800	111 (53,11)	142 (57,03)	0,425
	Probable	96 (45,5)	108 (43,72)		98 (46,89)	106 (42,57)	
	Posible	0 (0)	1 (0,40)		0 (0)	1 (0,40)	
Severidad, n (%)	Leve	123 (58,29)	175 (70,85)	0,003	137 (65,55)	161 (64,66)	0,680
	Moderada	57 (27,01)	52 (21,05)		52 (24,88)	57 (22,89)	
	Grave	19 (9)	17 (6,88)		15 (7,18)	21 (8,43)	
	Fatal	12 (5,69)	3 (1,21)		5 (2,39)	10 (4,02)	

Variable		Hombres	Mujeres	p-valor	Edad ≤75	Edad >75	p-valor
Desenlace, n (%)	Recuperado	176 (83,81)	223 (91,02)	0,040	183 (88,41)	216 (87,1)	0,853
	Muerte	12 (5,71)	3 (1,22)		5 (2,42)	10 (4,03)	
	Muerte otra causa	22 (10,48)	19 (7,76)		19 (9,18)	22 (8,87)	
	Secuela	1 (0,48)	2 (0,82)		2 (0,97)	1 (0,4)	
Hepatopatía previa, n (%)	No	189 (89,57)	228 (92,68)	0,315	185 (88,52)	232 (93,55)	0,086
	Si	22 (10,43)	18 (7,32)		24 (11,48)	16 (6,45)	
Peso (Kg), media (DE)		77,5 (13,7)	65,4 (14,52)	<0,001	73,2 (16,03)	69,2 (14,55)	0,013
Talla (cm), media (DE)		(107,6)	154,1 (6,56)	<0,001	169,7 (107,91)	157,2 (9,53)	<0,001
Albúmina en sangre (g/dL), media (DE)		3,2 (0,57)	3,3 (0,54)	0,585	3,3 (0,55)	3,2 (0,54)	0,018
IMC, media (DE)		28,2 (5,44)	27,6 (5,73)	0,044	27,8 (6,09)	28 (5,12)	0,653
Hipertensión arterial, n (%)	No	61 (28,91)	69 (27,94)	0,899	86 (41,15)	44 (17,67)	<0,001
	Si	150 (71,09)	178 (72,06)		123 (58,85)	205 (82,33)	
Dislipemia, n (%)	No	125 (59,24)	149 (60,32)	0,889	139 (66,51)	135 (54,22)	0,01
	Si	86 (40,76)	98 (39,68)		70 (33,49)	114 (45,78)	
Diabetes Mellitus, n (%)	No	151 (71,56)	176 (71,26)	0,975	154 (73,68)	173 (69,48)	0,374
	Si	60 (28,44)	71 (28,74)		55 (26,32)	76 (30,52)	
Hábito tabáquico, n (%)	No	86 (40,76)	224 (90,69)	<0,001	125 (59,81)	185 (74,30)	0,006
	Fumador	31 (14,69)	12 (4,86)		32 (15,31)	11 (4,42)	
	Ex - Fumador	94 (44,55)	11 (4,45)		52 (24,88)	53 (21,29)	
Hábito alcohólico, n (%)	No	147 (69,67)	235 (95,14)	<0,001	158 (75,6)	224 (89,96)	<0,001
	Alcoholismo	44 (20,85)	9 (3,64)		33 (15,79)	20 (8,03)	
	EX-Alcoholismo	20 (9,48)	3 (1,21)		18 (8,61)	5 (2,01)	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación	208 (98,58)	243 (98,38)	0,834	204 (97,61)	247 (99,20)	0,318
	Cronificación	3 (1,42)	4 (1,62)		5 (2,39)	2 (0,80)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	85 (40,67)	107 (43,32)	0,634	92 (44,02)	100 (40,49)	0,505
	Si	124 (59,33)	140 (56,68)		117 (55,98)	147 (59,51)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	136 (65,07)	156 (63,16)	0,744	144 (68,9)	148 (59,92)	0,058
	Si	73 (34,93)	91 (36,84)		65 (31,1)	99 (40,08)	
Parámetros de laboratorio normalizado							
ALT, media (DE)	Basal	0,65 (0,41)	0,62 (0,44)	0,037	0,71 (0,45)	0,56 (0,39)	<0,001
	Máximo	12,44 (22,83)	9,82 (13,69)	0,327	10,82 (20,13)	11,2 (17,04)	0,808
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Recuperado	2,01 (9,4)	1,49 (5,39)	0,063	2,05 (9,41)	1,44 (5,30)	0,040
	Basal - Máximo	1,02 (3,45)	0,81 (3,13)	0,409	1,08 (3,7)	0,79 (2,88)	0,780
	Basal - recuperado	0,12 (1,04)	0,04 (0,28)	0,078	0,14 (1,07)	0,02 (0,07)	0,925
	Máximo - Recuperado	-1,03 (6,73)	-0,85 (3,92)	0,496	-1,06 (6,76)	-0,83 (3,84)	0,655
LDH, media (DE)	Basal	1,31 (1,16)	1,36 (0,55)	0,016	1,25 (0,42)	1,41 (1,16)	0,027
	Máximo	7,4 (23,89)	4,09 (4,95)	0,149	5,21 (11,16)	6,05 (20,64)	0,703
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Recuperado	1,91 (5,48)	1,51 (0,77)	0,045	1,94 (5,49)	1,48 (0,68)	0,045
	Basal - Máximo	0,83 (4,44)	0,17 (0,49)	0,868	0,5 (2,42)	0,47 (3,60)	0,412
	Basal - recuperado	0,05 (0,59)	<0,01 (0,07)	0,335	0,05 (0,58)	<0,01 (0,12)	0,407
	Máximo - Recuperado	-0,7 (3,18)	-0,54 (2,51)	0,136	-0,72 (3,12)	-0,52 (2,56)	0,805
FA, media (DE)	Basal	1,01 (0,41)	3,22 (31,89)	0,039	1,03 (0,4)	3,25 (32,25)	0,949
	Máximo	4,22 (6,84)	3,87 (4,59)	0,277	3,8 (5,64)	4,24 (5,81)	0,251
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Recuperado	1,55 (1,57)	1,49 (1,25)	0,877	1,41 (1,44)	1,61 (1,38)	0,035
	Basal - Máximo	0,14 (0,3)	0,12 (0,22)	0,837	0,11 (0,2)	0,14 (0,31)	0,900
	Basal - recuperado	0,01 (0,05)	<0,01 (0,1)	0,191	0,01 (0,03)	0,01 (0,11)	0,033
	Máximo - Recuperado	-0,1 (0,3)	-0,09 (0,19)	0,911	-0,08 (0,16)	-0,11 (0,31)	0,696
Creatinina, media (DE)	Basal	1,22 (0,4)	1,03 (0,45)	<0,001	1,08 (0,47)	1,15 (0,41)	0,041
	Máximo	2,4 (1,72)	4,1 (30,19)	<0,001	4,46 (31,91)	2,28 (1,73)	0,088
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Recuperado	1,26 (0,65)	1,02 (0,46)	<0,001	1,07 (0,47)	1,19 (0,64)	0,039
	Basal - Máximo	0,1 (0,15)	0,67 (7,78)	0,018	0,74 (8,23)	0,09 (0,15)	0,798
	Basal - recuperado	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,03)	0,364	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,03)	0,442
	Máximo -	-0,14 (0,22)	-0,38 (2,87)	0,295	-0,38 (2,99)	-0,17 (0,61)	0,471

Variable		Hombres	Mujeres	p-valor	Edad ≤75	Edad >75	p-valor
Bilirrubina Total, media (DE)	Recuperado						
	Basal	1,63 (2,96)	1,15 (0,71)	<0,001	1,41 (2,64)	1,33 (1,47)	0,193
	Máximo	7,82 (14,34)	4,69 (7,33)	0,002	6,32 (11,1)	6,11 (11,66)	0,309
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Recuperado	2,68 (7,2)	1,28 (1,1)	<0,001	1,85 (5,04)	1,98 (4,94)	0,973
	Basal - Máximo	0,43 (0,81)	0,52 (1,71)	0,262	0,55 (1,22)	0,41 (1,45)	0,079
	Basal - recuperado	0,02 (0,14)	<0,01 (0,06)	0,960	0,02 (0,14)	<0,01 (0,07)	0,377
	Máximo - Recuperado	-0,49 (0,76)	-0,39 (0,57)	0,101	-0,49 (0,66)	-0,39 (0,67)	0,015
GGT, media (DE)	Basal	1,89 (2,45)	1,86 (2,85)	0,178	1,88 (2,23)	1,87 (3,00)	0,159
	Máximo	17,55 (23,05)	17,49 (20,00)	0,926	18,5 (24,02)	16,65 (18,93)	0,861
	Recuperado	4,48 (8,36)	3,95 (6,13)	0,230	4,55 (9,18)	3,89 (4,93)	0,916
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,94 (2,23)	0,81 (1,85)	0,346	0,83 (1,21)	0,91 (2,57)	0,101
	Basal - recuperado	0,05 (0,19)	0,07 (0,26)	0,336	0,07 (0,23)	0,05 (0,23)	0,296
	Máximo - Recuperado	-0,58 (1,18)	-0,65 (1,46)	0,674	-0,61 (1,41)	-0,63 (1,24)	0,519
ACTP, media (DE)	Basal	1,03 (0,16)	1,07 (0,17)	<0,001	1,07 (0,14)	1,04 (0,19)	0,169
	Máximo	0,68 (0,31)	0,76 (0,33)	0,016	0,76 (0,29)	0,7 (0,34)	0,112
	Recuperado	1 (0,19)	1,06 (0,18)	<0,001	1,04 (0,17)	1,02 (0,20)	0,179
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,09)	-0,04 (0,08)	0,142	-0,05 (0,1)	-0,04 (0,07)	0,968
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	0,998	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,01)	0,509
	Máximo - Recuperado	0,04 (0,06)	0,08 (0,15)	0,265	0,06 (0,08)	0,07 (0,15)	0,849
pH, media (DE)	Basal	1 (0,01)	1 (0,01)	0,896	1 (<0,01)	1 (<0,01)	0,551
	Máximo	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,167	0,99 (0,03)	0,99 (0,02)	0,521
	Recuperado	6,98 (75,38)	0,99 (0,08)	0,217	1 (0,01)	6,79 (74,22)	0,085
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,230	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,969
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,120	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,126
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,070	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,577
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,35 (0,45)	0,41 (0,51)	0,189	0,36 (0,39)	0,4 (0,55)	0,838
	Máximo	2,23 (6,62)	1,71 (3,03)	0,410	1,72 (2,42)	2,17 (6,52)	0,577
	Recuperado	0,46 (0,51)	0,59 (1,68)	0,368	0,46 (0,52)	0,59 (1,69)	0,370
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,27 (1,46)	0,18 (0,40)	0,290	0,15 (0,24)	0,28 (1,40)	0,075
	Basal - recuperado	<0,01 (0,06)	0,02 (0,15)	0,810	0,01 (0,06)	0,01 (0,15)	0,156
	Máximo - Recuperado	-0,29 (1,03)	-0,16 (0,47)	0,702	-0,25 (0,60)	-0,19 (0,92)	0,168

DE -desviación estándar, DILI siglas en ingles de Drugs induce live injury, RAM reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, HC-Historia clínica, ALT – Alaninotrasferasa(U/L), LDH lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl).

7.2.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE DILI

La tabla 10 muestra las características globales de los casos de DILI. Del total de 458 casos, el 53,3% de las DILI fueron de fenotipo hepatocelular, el 55,2% presentaron causalidad altamente probable, el 65% severidad leve (aumento de niveles de ALT sin

ictericia), el 10,8% fueron graves o fatales y la mortalidad global relacionada con DILI fue del 3,3%.

Tabla 10. Características de los casos de DILI.

Variable		
Número de casos, <i>n</i>		458
DILI durante la hospitalización, <i>n</i> (%)		316 (69,00)
Fenotipo DILI, <i>n</i> (%)	Hepatoceleular	243 (53,29)
	Mixto	86 (18,86)
	Colestásico	127 (27,85)
Causalidad, <i>n</i> (%)	Altamente probable	253 (55,24)
	Probable	204 (44,54)
	Posible	1 (0,22)
Severidad, <i>n</i> (%)	Leve	298 (65,06)
	Moderada	109 (23,79)
	Grave	36 (7,86)
	Fatal	15 (3,27)
Desenlace, <i>n</i> (%)	Recuperado	399 (87,11)
	Trasplante	0 (0,00)
	Muerte	15 (3,27)
	Muerte no relacionada	41 (8,95)
	Secuela	3 (0,66)
Cronificación de hepatitis, <i>n</i> (%)	No Cronificación	451 (98,47)
	Cronificación	7 (1,53)
Recogida hipertransaminasas en HC, <i>n</i> (%)	NO	192 (42,11)
	Si	264 (57,89)
Recogida RAM en HC, <i>n</i> (%)	NO	292 (64,04)
	Si	164 (35,96)
DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, RAM reacción adversa a medicamentos, HC-Historia clínica,		

La tabla 11 muestra las características de laboratorio de los casos de DILI, como parámetros medios reales (en crudo) del laboratorio y como número medio de veces por encima del valor promedio de los parámetros (valores normalizados). El valor negativo se refiere a las veces que disminuían según los cambios por día.

Tabla 11. Características de laboratorio de los casos de DILI.

Parámetros de laboratorio en crudo			Parámetros de laboratorio normalizado					
ALT, media (DE)	Basal	28,40 (19,20)	ALT, media (DE)	Basal	0,60 (0,40)	Cambio por día en ALT, media (DE)	Basal – Máximo	0,92 (3,30)
	Máximo	496,20 (832,00)		Máximo	11,00 (18,50)		Basal – recuperado	0,08 (0,70)
	Recuperado	77,80 (338,20)		Recuperado	1,70 (7,50)		Máximo – Recuperado	-0,93 (5,40)
LDH, media (DE)	Basal	220,00 (147,40)	LDH, media (DE)	Basal	1,30 (0,90)	Cambio por día en LDH, media (DE)	Basal – Máximo	0,49 (3,10)
	Máximo	934,50 (2791,60)		Máximo	5,70 (16,90)		Basal – recuperado	0,02 (0,40)
	Recuperado	280,70 (633,80)		Recuperado	1,70 (3,80)		Máximo – Recuperado	-0,62 (2,80)
FA, media (DE)	Basal	183,40 (1951,30)	FA, media (DE)	Basal	2,20 (23,50)	Cambio por día en FA, media (DE)	Basal – Máximo	0,13 (0,30)
	Máximo	334,50 (475,00)		Máximo	4,00 (5,70)		Basal – recuperado	0,01 (0,08)
	Recuperado	125,90 (116,80)		Recuperado	1,50 (1,40)		Máximo – Recuperado	-0,10 (0,30)
Creatinina, media (DE)	Basal	1,00 (0,40)	Creatinina, media (DE)	Basal	1,10 (0,40)	Cambio por día en Creatinina, media (DE)	Basal – Máximo	0,38 (5,50)
	Máximo	2,80 (18,10)		Máximo	3,20 (21,03)		Basal – recuperado	<0,01 (<0,01)
	Recuperado	1,00 (0,50)		Recuperado	1,10 (0,60)		Máximo – Recuperado	-0,26 (2,10)
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	0,70 (1,00)	Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,40 (2,10)	Cambio por día en Bilirrubina Total, media (DE)	Basal – Máximo	0,48 (1,30)
	Máximo	3,10 (5,70)		Máximo	6,20 (11,40)		Basal – recuperado	0,01 (0,10)
	Recuperado	1,00 (2,50)		Recuperado	1,90 (5,00)		Máximo – Recuperado	-0,44 (0,70)
GGT, media (DE)	Basal	56,20 (80,00)	GGT, media (DE)	Basal	1,90 (2,70)	Cambio por día en GGT, media (DE)	Basal – Máximo	0,87 (2,00)
	Máximo	525,60 (644,00)		Máximo	17,50 (21,50)		Basal – recuperado	0,06 (0,20)
	Recuperado	126,20 (218,60)		Recuperado	4,20 (7,30)		Máximo – Recuperado	-0,62 (1,30)
ACTP, media (DE)	Basal	95 (15,10)	ACTP, media (DE)	Basal	1,10 (0,20)	Cambio por día en ACTP, media (DE)	Basal – Máximo	-0,05 (0,10)
	Máximo	65,20 (28,80)		Máximo	0,70 (0,30)		Basal – recuperado	-0,01 (<0,01)
	Recuperado	92,90 (16,90)		Recuperado	1,00 (0,20)		Máximo – Recuperado	0,06 (0,10)
pH, media (DE)	Basal	7,40 (0,04)	pH, media (DE)	Basal	1,00 (0,01)	Cambio por día en pH, media (DE)	Basal – Máximo	-0,001 (<0,01)
	Máximo	7,36 (0,17)		Máximo	1,00 (0,02)		Basal – recuperado	<0,01 (<0,01)
	Recuperado	7,41 (0,04)		Recuperado	4,00 (53,60)		Máximo – Recuperado	0,004 (0,01)
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,10 (0,10)	Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,40 (0,50)	Cambio por día en eosinofilia, media (DE)	Basal – Máximo	0,22 (1,00)
	Máximo	0,50 (1,30)		Máximo	2,00 (5,10)		Basal – recuperado	0,01 (0,10)
	Recuperado	0,10 (0,30)		Recuperado	0,50 (1,30)		Máximo – Recuperado	-0,22 (0,80)

DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, ALT – Alaninotrasferasa(U/L), LDH lactato deshidrogenasa (U/L), FA-fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl), pH, pH sanguíneo.

7.2.4.1. DILI SEGÚN EL FENOTIPO DE LA DILI

La tabla 12 muestra las características de las DILI según fenotipo, observándose una estancia hospitalaria más prolongada en la DILI de fenotipo colestásico/mixto (15 vs. 13,6 días, $p=0,0126$). El índice de severidad muestra mayor gravedad (casos moderados-graves) en la DILI mixta y colestásica respecto a fenotipo hepatocelular (57,7% vs. 71,6%; $p=0,0032$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la causalidad y desenlace de la DILI. En los informes de alta se recogió en mayor proporción hipertransaminasemia y la RAM en el fenotipo colestásico/mixtos.

Tabla 12. DILI según fenotipo

Variable	Fenotipo hepatocelular	Fenotipo mixto o colestásico	p-valor	
Número de pacientes, <i>n</i>	243	213		
Edad, años, media (DE)	76,9 (7,54)	76,3 (8,40)	0,243	
Sexo mujer, <i>n</i> (%)	135 (55,56)	111 (52,11)	0,521	
DILI durante la hospitalización, <i>n</i> (%)	177 (72,84)	138 (64,79)	0,079	
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	13,6 (26,29)	15 (21,46)	0,013	
Antecedente de RAM, <i>n</i> (%)	No	213 (87,65)	186 (87,32)	0,972
	Si	30 (12,35)	27 (12,68)	
Número fármacos, media (DE)	8,6 (3,84)	8,8 (4,56)	0,828	
Polifarmacia, <i>n</i> (%)	208 (85,60)	173 (81,22)	0,258	
Causalidad, <i>n</i> (%)	Altamente probable	129 (53,09)	123 (57,75)	0,343
	Probable	114 (46,91)	89 (41,78)	
	Posible	0 (0)	1 (0,47)	
Severidad, <i>n</i> (%)	Leve	174 (71,60)	123 (57,75)	0,003
	Moderada	46 (18,93)	62 (29,11)	
	Grave	15 (6,17)	21 (9,86)	
	Fatal	8 (3,29)	7 (3,29)	
Desenlace, <i>n</i> (%)	Recuperado	207 (85,54)	190 (90,05)	0,198
	Muerte	8 (3,31)	7 (3,32)	
	Muerte otra causa	27 (11,16)	14 (6,64)	
	Secuela	1 (0,41)	2 (0,95)	
Hepatopatía previa, <i>n</i> (%)	No	225 (92,98)	191 (89,67)	0,279
	Si	17 (7,02)	22 (10,33)	
Peso (Kg), media (DE)	70,6 (15,67)	71,5 (14,98)	0,545	
Talla (cm), media (DE)	165,3 (100,75)	160,3 (9,40)	0,230	
Albúmina en sangre, media (DE)	3,3 (0,55)	3,2 (0,55)	0,188	
IMC, media (DE)	27,8 (5,77)	28 (5,38)	0,800	
HTA, <i>n</i> (%)	No	64 (26,34)	66 (30,99)	0,321
	Si	179 (73,66)	147 (69,01)	
Dislipemia, <i>n</i> (%)	No	145 (59,67)	128 (60,09)	0,997
	Si	98 (40,33)	85 (39,91)	
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	No	173 (71,19)	153 (71,83)	0,963
	Si	70 (28,81)	60 (28,17)	
Hábito tabáquico, <i>n</i> (%)	No	166 (68,31)	143 (67,14)	0,769
	Fumador	23 (9,47)	20 (9,39)	
	Ex – Fumador	54 (22,22)	50 (23,47)	
Hábito alcohólico, <i>n</i> (%)	No	205 (84,36)	175 (82,16)	0,518
	Alcoholismo	27 (11,11)	26 (12,21)	
	EX-Alcoholismo	11 (4,53)	12 (5,63)	
Cronificación de hepatitis, <i>n</i> (%)	No Cronificación	241 (99,18)	209 (98,12)	0,566
	Cronificación	2 (0,82)	4 (1,88)	
Recogida hipertransaminasas en HC, <i>n</i> (%)	NO	116 (47,93)	76 (35,85)	0,012
	Si	126 (52,07)	136 (64,15)	
Recogida RAM en HC, <i>n</i> (%)	NO	169 (69,83)	123 (58,02)	0,012
	Si	73 (30,17)	89 (41,98)	

Variable	Fenotipo hepatocelular		Fenotipo mixto o colestásico	p-valor
Parámetros de laboratorio normalizados				
ALT, media (DE)	Basal	0,60 (0,41)	0,70 (0,44)	0,145
	Máximo	13,80 (22,40)	7,70 (11,76)	<0,001
	Recuperado	2,00 (9,10)	1,40 (5,36)	0,216
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal – Máximo	1,27 (4,28)	0,50 (1,17)	0,005
	Basal – recuperado	0,13 (1,01)	0,01 (0,04)	0,382
	Máximo - Recuperado	-1,12 (6,39)	-0,74 (4,08)	0,132
LDH, media (DE)	Basal	1,40 (1,14)	1,30 (0,49)	0,561
	Máximo	7,70 (22,52)	3,30 (4,84)	<0,001
	Recuperado	2,00 (5,22)	1,40 (1,36)	0,076
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal – Máximo	0,79 (4,15)	0,13 (0,40)	0,003
	Basal – recuperado	0,05 (0,57)	-0,01 (0,05)	0,342
	Máximo - Recuperado	-0,62 (2,32)	-0,61 (3,35)	0,410
FA, media (DE)	Basal	1,00 (0,40)	3,70 (35,24)	<0,001
	Máximo	2,60 (4,35)	5,10 (6,41)	<0,001
	Recuperado	1,20 (0,79)	1,90 (1,77)	<0,001
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal – Máximo	0,06 (0,15)	0,18 (0,32)	<0,001
	Basal – recuperado	0,01 (0,03)	0,01 (0,11)	0,026
	Máximo - Recuperado	-0,06 (0,17)	-0,12 (0,29)	<0,001
Creatinina, media (DE)	Basal	1,10 (0,50)	1,10 (0,37)	0,508
	Máximo	4,40 (29,20)	2,00 (1,24)	0,166
	Recuperado	1,20 (0,64)	1,10 (0,48)	0,648
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,64 (7,45)	0,08 (0,13)	0,500
	Basal - recuperado	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,454
	Máximo - Recuperado	-0,39 (2,82)	-0,11 (0,14)	0,948
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,20 (0,53)	1,60 (3,01)	0,900
	Máximo	4,20 (4,97)	8,10 (15,10)	0,026
	Recuperado	1,40 (1,58)	2,50 (7,01)	0,062
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,47 (1,46)	0,48 (1,22)	0,851
	Basal - recuperado	<0,01 (0,13)	<0,01 (0,07)	0,271
	Máximo - Recuperado	-0,39 (0,65)	-0,48 (0,68)	0,071
GGT, media (DE)	Basal	1,30 (0,97)	2,50 (3,66)	<0,001
	Máximo	12,40 (18,04)	22,80 (23,48)	<0,001
	Recuperado	3,30 (6,83)	5,10 (7,69)	<0,001
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,73 (2,11)	1,03 (1,96)	<0,001
	Basal - recuperado	0,06 (0,25)	0,06 (0,19)	0,352
	Máximo - Recuperado	-0,60 (1,52)	-0,63 (1,12)	<0,001
ACTP, media (DE)	Basal	1,00 (0,18)	1,10 (0,16)	0,114
	Máximo	0,70 (0,32)	0,70 (0,32)	0,550
	Recuperado	1,00 (0,19)	1,00 (0,18)	0,843
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,09)	-0,04 (0,07)	0,142
	Basal - recuperado	-0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	0,569
	Máximo - Recuperado	0,07 (0,14)	0,062 (0,10)	0,662
pH, media (DE)	Basal	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,773
	Máximo	1,00 (0,02)	1,00 (0,02)	0,042
	Recuperado	6,70 (73,55)	1,00 (0,01)	0,793
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,070
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,482
	Máximo - Recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (0,01)	0,065
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,30 (0,39)	0,40 (0,57)	0,078
	Máximo	1,80 (4,17)	2,10 (5,87)	0,411
	Recuperado	0,60 (1,68)	0,50 (0,58)	0,987
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,17 (0,41)	0,27 (1,43)	0,853
	Basal - recuperado	0,02 (0,13)	<0,01 (0,10)	0,457
	Máximo - Recuperado	-0,19 (0,56)	-0,25 (0,96)	0,214

DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, RAM reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC índice de masa corporal, HTA, hipertensión arterial, DL dislipemia, HC-Historia clínica, ALT – Alaninotransferasa(U/L), LDH lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl).

7.2.4.2. SEVERIDAD DE LAS DILI

Se observó que las DILI fueron con mayor frecuencia leves 65,07%. Hubo mayor frecuencia de causalidad “probable” en la severidad leve (54,7%, p<0,001), mientras que

las de severidad moderada y grave presentaban con mayor frecuencia causalidad “altamente probable” (76,5%, $p < 0,001$) y antecedentes de hepatopatía (13% y 11,8%, $p = 0,041$). En la severidad grave y fatal se observó mayor proporción de obesidad (75,1 kg vs. 72,6 kg vs. 69,7 kg, $p = 0,045$), albúmina baja (3 vs. 3,3, $p = 0,012$), y tendencia a la cronicidad (7,8% vs. <3%, $p < 0,0001$). En cuando a los parámetros de laboratorio normalizados, se observó un aumento significativo en la ALT, LDH, FA, BT y GGT en la severidad grave y fatal. En el anexo 4 Tabla 2s se muestran las características de los DILI según la severidad.

7.2.4.3. DESENLACE Y CRONIFICACIÓN DE LAS DILI

En las características de las DILI en cuanto a desenlace y cronificación, se observó que la severidad moderada o grave tenían mayor frecuencia de cronificación y mayor porcentaje de antecedente de hepatopatía. En los parámetros de laboratorio normalizados se observó en el desenlace de mortalidad relacionada con DILI, un aumento significativo en la ALT, bilirrubina total, LDH y ACTP (máximas y de recuperación). En los casos de cronicidad se observaron elevaciones de bilirrubina total y GGT. En el anexo 4 Tabla 3s se muestran las características de las DILI según el desenlace y cronificación.

7.2.4.4. INFORMACIÓN DE LA DILI EN LA HISTORIA CLÍNICA

Hasta en 192 informes de alta de hospitalización (42,1%) no se documentaron las pruebas de función hepática, y en 292 DILI (64%) no se documentó el diagnóstico de RAM. De las 264 hipertransaminasemias (HT) que se recogieron en el informe de alta, 160 (60%) se informaron como RAM. Se observó una severidad mayor, peor desenlace y mayor edad media en los casos que recogían RAM, así como niveles más elevados de ALT, LDH, FA, creatinina y bilirrubina total. La causa predominante en ambos casos fue

durante la hospitalización y fenotipo colestásico. En el anexo 4 Tabla 4s se muestran las características de los DILI según la información aparecida en el informe de alta.

7.2.4.5. DILI QUE CAUSAN HOSPITALIZACIÓN VS. DILI DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

La tabla 13 muestra las características de las DILI que causan hospitalización y las que son causadas durante la hospitalización, observándose que las DILI más frecuentes se producen durante la hospitalización (DH) (68,99%), y presentan una estancia media hospitalaria 3 veces más prolongada que las DILI que causan hospitalización (CH) (17,9 vs. 6,1 días, $p < 0.0001$), observando además un mayor número de fármacos concomitantes mayor (9,2 vs. 7,5 $p = 0,0001$). Entre las DILI DH predomina la lesión hepatocelular. Comparando con las DILI DH, las DILI CH se mostraron mayor tasa de hepatopatía previa, causalidad “altamente probable”, mayor severidad (moderada o grave o fatal) y peor desenlace (secuela o muerte). Sin embargo, los casos de DILI causante de hospitalización (CH) se asociaron a una mayor severidad (moderada o grave o fatal: 54,9% CH vs. 25,6% DH, $p < 0,001$) y peor desenlace (muerte por DILI: 11,27% CH vs. 0,64% DH, $p < 0,001$).

Respecto a los parámetros analíticos, los casos de CH se asocian a un mayor incremento en el momento de la RAM de ALT, LDH, FA, bilirrubina total y GGT, así como en los marcadores de recuperación, en los que se observa una elevación 3 veces mayor en ALT y bilirrubina total.

Tabla 13. RAM como causa de hospitalización o durante la hospitalización

Variable	CH	DH	p-valor
Número de pacientes, n	142	316	
Edad, años, media (DE)	77,4 (7,98)	76,3 (7,92)	0,132
Género mujer, n (%)	78 (54,93)	169 (53,48)	0,852
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	6,1 (13,59)	17,9 (26,78)	<0,001
Antecedente de RAM, n (%)			
No	122 (85,92)	278 (87,97)	0,645
Si	20 (14,08)	38 (12,03)	
Fenotipo DILL, n (%)			0,015
Hepatocelular	66 (46,81)	177 (56,19)	
Mixto	23 (16,31)	63 (20)	
Colestásico	52 (36,88)	75 (23,81)	
Número fármacos, media (DE)	7,5 (3,59)	9,2 (4,33)	<0,001
Polifarmacia*, n (%)	113 (79,58)	270 (85,44)	0,152
Causalidad, n (%)			0,001
Definida	95 (66,9)	158 (50)	
Probable	46 (32,39)	158 (50)	
Posible	1 (0,7)	0 (0)	
Severidad, n (%)			<0,001
Leve	64 (45,07)	234 (74,29)	
Moderada	46 (32,39)	63 (20)	
Grave	16 (11,27)	14 (4,44)	
Fatal	16 (11,27)	4 (1,27)	
Desenlace, n (%)			0,016
Recuperado	115 (80,99)	285 (91,05)	
Muerte	16 (11,27)	2 (0,64)	
Muerte otra causa	11 (7,75)	26 (8,31)	
Secuela	0 (0)	3 (0,96)	
Hepatopatía previa, n (%)			<0,001
No	119 (83,8)	298 (94,6)	
Si	23 (16,2)	17 (5,4)	
Peso (Kg), media (DE)	70,5 (13,97)	71,2 (15,97)	0,749
Talla (cm), media (DE)	158,8 (10,65)	164,9 (88,95)	0,619
Albumina en sangre, media (DE)	3,3 (0,55)	3,2 (0,55)	0,379
IMC, media (DE)	27,8 (5,03)	27,9 (5,83)	0,999
HTA, n (%)			0,857
No	39 (27,46)	91 (28,8)	
Si	103 (72,54)	225 (71,2)	
Dislipemia, n (%)			0,613
No	82 (57,75)	192 (60,76)	
Si	60 (42,25)	124 (39,24)	
Diabetes Mellitus, n (%)			0,979
No	101 (71,13)	226 (71,52)	
Si	41 (28,87)	90 (28,48)	
Hábito tabáquico, n (%)			0,647
No	97 (68,31)	213 (67,41)	
Fumador	17 (11,97)	26 (8,23)	
Ex - Fumador	28 (19,72)	77 (24,37)	
Hábito alcohólico, n (%)			0,139
No	113 (79,58)	269 (85,13)	
Alcoholismo	20 (14,08)	33 (10,44)	
EX-Alcoholismo	9 (6,34)	14 (4,43)	
Cronificación de hepatitis, n (%)			0,055
No Cronificación	137 (96,48)	314 (99,37)	
Cronificación	5 (3,52)	2 (0,63)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)			<0,001
NO	28 (19,86)	164 (52,06)	
Si	113 (80,14)	151 (47,94)	
Recogida RAM en HC, n (%)			<0,001
NO	72 (51,06)	220 (69,84)	
Si	69 (48,94)	95 (30,16)	
Parámetros de laboratorio normalizados			
ALT, media (DE)			0,898
Basal	0,60 (0,49)	0,60 (0,40)	
Máximo	18,70 (28,42)	7,60 (9,84)	<0,001
Recuperado	3,40 (13,40)	1,00 (1,40)	0,001
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)			0,005
Basal - Máximo	1,27 (4,28)	0,5 (1,17)	
Basal - recuperado	0,13 (1,01)	0,01 (0,04)	0,380
Máximo - Recuperado	-1,12 (6,4)	-0,74 (4,09)	0,130
LDH, media (DE)			0,104
Basal	1,30 (0,44)	1,30 (1,03)	
Máximo	8,90 (25,63)	3,80 (8,60)	<0,001
Recuperado	2,40 (6,61)	1,40 (0,54)	0,275
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)			0,003
Basal - Máximo	0,79 (4,15)	0,13 (0,40)	
Basal - recuperado	0,05 (0,57)	<0,01 (0,05)	0,340
Máximo - Recuperado	-0,62 (2,32)	-0,61 (3,35)	0,410
FA, media (DE)			0,910
Basal	1,10 (0,55)	2,70 (28,2)	
Máximo	4,20 (3,56)	4,00 (6,47)	0,007
Recuperado	1,70 (1,78)	1,40 (1,20)	0,118
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)			<0,001
Basal - Máximo	0,06 (0,15)	0,18 (0,32)	
Basal - recuperado	<0,01(0,03)	<0,01 (0,11)	0,030
Máximo - Recuperado	-0,06 (0,17)	-0,12 (0,29)	<0,001

Variable	CH	DH	p-valor	
Creatinina, media (DE)	Basal	1,10 (0,35)	1,10 (0,47)	0,090
	Máximo	2,20 (1,46)	3,80 (25,85)	0,399
	Recuperado	1,20 (0,69)	1,10 (0,51)	0,315
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,64 (7,45)	0,08 (0,13)	0,500
	Basal - recuperado	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,450
	Máximo - Recuperado	-0,39 (2,82)	-0,11 (0,14)	0,950
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,80 (3,62)	1,20 (0,63)	0,288
	Máximo	10,40 (17,02)	4,00 (5,68)	<0,001
	Recuperado	3,40 (8,83)	1,30 (1,33)	<0,001
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,47 (1,46)	0,48 (1,22)	0,850
	Basal - recuperado	<0,01 (0,13)	0,01 (0,07)	0,270
	Máximo - Recuperado	-0,4 (0,65)	-0,48 (0,68)	0,070
GGT, media (DE)	Basal	2,10 (3,29)	1,80 (2,34)	0,228
	Máximo	19,9 (21,46)	16,30 (21,41)	0,030
	Recuperado	5,50 (9,28)	3,70 (6,18)	0,104
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,73 (2,11)	1,03 (1,96)	<0,001
	Basal - recuperado	0,06 (0,25)	0,06 (0,20)	0,350
	Máximo - Recuperado	-0,6 (1,52)	-0,63 (1,12)	<0,001
ACTP, media (DE)	Basal	1,10 (0,17)	1,10 (0,17)	0,440
	Máximo	0,70 (0,34)	0,70(0,31)	0,416
	Recuperado	1,00 (0,20)	1,00 (0,18)	0,909
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,09)	-0,04 (0,07)	0,140
	Basal - recuperado	-0,001 (0,02)	<0,01 (0,02)	0,570
	Máximo - Recuperado	0,07 (0,13)	0,06 (0,1)	0,660
pH, media (DE)	Basal	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,069
	Máximo	0,99 (0,02)	1,00 (0,02)	0,458
	Recuperado	1,00 (0,01)	5,30 (64,23)	0,906
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,070
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,480
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,060
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,40 (0,51)	0,40 (0,47)	0,391
	Máximo	1,80 (4,00)	2,00 (5,45)	0,237
	Recuperado	0,50 (0,57)	0,60 (1,50)	0,716
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,17 (0,41)	0,27 (1,43)	0,850
	Basal - recuperado	0,02 (0,13)	<0,01 (0,1)	0,460
	Máximo - Recuperado	-0,19 (0,56)	-0,25 (0,97)	0,210

CH-Causante de hospitalización, DH-Durante la hospitalización, DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, RAM reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia*->5 medicamentos concomitantes, IMC índice de masa corporal, HTA, hipertensión arterial, DL dislipemia, HC-Historia clínica, ALT – Alaninotransferasa(U/L), LDH lactato deshidrogenasa (U/L), FA-fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltransferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl).

7.2.4.6. DILI SEGÚN COMORBILIDADES

La tabla 14 muestra las características de las DILI según las comorbilidades observándose mayor prolongación de la estancia hospitalaria media en los casos sin antecedentes de RAM (15 vs. 9,4 días p=0,042). Los pacientes sin hepatopatía previa presentaron mayor número de DILI durante la hospitalización 71,46% vs. 42,5% (p=0,0003), y un mayor número de fármacos concomitantes 8,80 vs 7,35 (p=0,042). Los casos con hepatopatía previa presentaban mayor proporción de causalidad tipo “altamente probable” (70% vs. 53,7% p=0,042), mayor severidad (moderada, grave y fatal) (50% vs.

33,18%) y mayor cronificación (10% vs. 0,7% $p<0,0001$) en relación con los casos sin antecedentes de hepatopatía.

En los sujetos con hepatopatía previa se observa con mayor frecuencia los antecedentes de alcoholismo y exalcoholismo y se recogió en mayor proporción la hipertransaminasemia en el informe de alta

Los casos con antecedentes de hipertensión y dislipemia tuvieron una edad media más elevada (78 y 75,9 años respectivamente, $p=0,014$). La HTA, DL y DM se asociaron con un mayor número de medicamentos concomitantes y mayor tasa de polifarmacia (88,11 vs. 72,31, 91,3 vs. 78,47 y 91,6 vs. 80,43 respectivamente, $p<0,0001$). La HTA y la DM se asociaron a mayor peso (72,6kg vs. 67 kg y 73,1kg vs. 70,2kg respectivamente, $p<0,05$) e IMC (28,7 vs. 25,9 y 28,4 vs. 27,7). La existencia de alguna de estas tres comorbilidades se asoció a mayor proporción de tener cualquiera de las otras. No se observaron diferencias en los hábitos toxicológicos. En los parámetros analíticos se observó una ALT mayor máxima en los diabéticos y una peor recuperación de la LDH, FA y Creatinina en los pacientes con HTA.

Tabla 14. Características por comorbilidades

Variable	RAM previa no	RAM previa si	p- valor	SIN hepatopatía previa	hepatopatía previa	p- valor	HTA no	HTA	p- valor	NO DL	DL	p- valor	NO DM	DM	p- valor
Número de pacientes, n	400	58		417	40		130	328		274	184		327	131	
Edad, años, media (DE)	76,8 (7,85)	75,3 (8,52)	0,137	76,8 (7,96)	74,4 (7,67)	0,063	73 (7,23)	78 (7,77)	<0,001	75,9 (7,93)	77,7 (7,86)	0,014	76,3 (7,98)	77,4 (7,83)	0,181
Sexo mujer, n (%)	211 (52,75)	36 (62,07)	0,234	228 (54,68)	18 (45,00)	0,314	69 (53,08)	178 (54,27)	0,899	149 (54,38)	98 (53,26)	0,889	176 (53,82)	71 (54,20)	0,975
DILI durante la hospitalización, n (%)	278 (69,50)	38 (65,52)	0,645	298 (71,46)	17 (42,50)	<0,001	91 (70,00)	225 (68,60)	0,857	192 (70,07)	124 (67,39)	0,613	226 (69,11)	90 (68,70)	0,979
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	15 (24,69)	9,4 (19,13)	0,042	14,6 (24,62)	9,9 (18,11)	0,194	15,6 (26,72)	13,7 (23,02)	0,946	14,8 (24,37)	13,5 (23,77)	0,678	14,7 (24,56)	13,2 (23,01)	0,185
Fenotipo DILI, n (%)	Hepatoceleular	213 (53,38)	30 (52,63)	0,830	225 (54,09)	17 (43,59)	64 (49,23)	179 (54,91)	0,358	145 (53,11)	98 (53,55)	0,884	173 (53,07)	70 (53,85)	0,689
	Mixto	76 (19,05)	10 (17,54)		79 (18,99)	7 (17,95)	28 (21,54)	58 (17,79)		51 (18,68)	35 (19,13)		59 (18,10)	27 (20,77)	
	Colestásico	110 (27,57)	17 (29,82)		112 (26,92)	15 (38,46)	38 (29,23)	89 (27,30)		77 (28,21)	50 (27,32)		94 (28,83)	33 (25,38)	
Número fármacos, media (DE)	8,6 (4,17)	9 (4,29)	0,606	8,8 (4,19)	7,35 (3,88)	0,042	7,6 (4,68)	9,1 (3,89)	<0,001	8,1 (4,41)	9,5 (3,69)	<0,001	8,2 (4,12)	9,8 (4,11)	<0,001
Polifarmacia, n (%)	334 (83,50)	49 (84,48)	0,999	353 (84,65)	29 (72,5)	0,079	94 (72,31)	289 (88,11)	<0,001	215 (78,47)	168 (91,30)	<0,001	263 (80,43)	120 (91,60)	0,005
Causalidad, n (%)	Altamente probable	224 (56)	29 (50,00)	0,402	224 (53,72)	28 (70,00)	71 (54,62)	182 (55,49)	0,887	151 (55,11)	102 (55,43)	0,987	173 (52,91)	80 (61,07)	0,130
	Probable	175 (43,75)	29 (50,00)		192 (46,04)	12 (30,00)	59 (45,38)	145 (44,21)		123 (44,89)	81 (44,02)		154 (47,09)	50 (38,17)	
	Posible	1 (0,25)	0 (0)		1 (0,24)	0 (0)	0 (0)	1 (0,30)		0 (0)	1 (0,54)		0 (0)	1 (0,76)	
Severidad, n (%)	Leve	262 (65,66)	36 (62,07)	0,674	278 (66,83)	20 (50,00)	83 (64,34)	215 (65,55)	0,882	179 (65,33)	119 (65,03)	0,929	217 (66,56)	81 (61,83)	0,452
	Moderada	93 (23,31)	16 (27,59)		94 (22,60)	14 (35,00)	33 (25,58)	76 (23,17)		64 (23,36)	45 (24,59)		73 (22,39)	36 (27,48)	
	Grave	26 (6,52)	4 (6,90)		26 (6,25)	4 (10,00)	7 (5,43)	23 (7,01)		15 (5,47)	15 (8,2)		19 (5,83)	11 (8,4)	
	Fatal	18 (4,51)	2 (3,45)		18 (4,33)	2 (5,00)	6 (4,65)	14 (4,27)		16 (5,84)	4 (2,19)		17 (5,21)	3 (2,29)	
Desenlace, n (%)	Recuperado	350 (87,94)	50 (87,72)	0,710	364 (87,71)	35 (89,74)	114 (88,37)	286 (87,73)	0,918	234 (86,03)	166 (90,71)	0,136	287 (88,04)	113 (87,6)	0,680
	Muerte	17 (4,27)	1 (1,75)		16 (3,86)	2 (5,13)	4 (3,10)	14 (4,29)		13 (4,78)	5 (2,73)		11 (3,37)	7 (5,43)	
	Muerte otra causa	31 (7,79)	6 (10,53)		35 (8,43)	2 (5,13)	11 (8,53)	26 (7,98)		25 (9,19)	12 (6,56)		28 (8,59)	9 (6,98)	
	Secuela	2 (0,50)	1 (1,75)		2 (0,48)	1 (2,56)	1 (0,78)	2 (0,61)		2 (0,74)	1 (0,55)		1 (0,31)	2 (1,55)	
Peso (Kg), media (DE)	71,1 (15,30)	70,3 (15,91)	0,526	70,6 (15,40)	74,5 (14,30)	0,106	67 (12,66)	72,6 (16,06)	0,002	70,2 (15,10)	72,2 (15,69)	0,321	70,5 (15,60)	73,1 (14,59)	0,038
Talla (cm), media (DE)	163,4 (79,02)	159,6 (7,95)	0,849	163,1 (77,30)	161,6 (9,50)	0,136	160,2 (11,42)	164 (86,81)	0,173	165 (95,43)	159,9 (9,06)	0,470	159,5 (9,18)	172 (139,63)	0,853
Albúmina en sangre, media (DE)	3,2 (0,54)	3,3 (0,64)	0,281	3,3 (0,50)	3,1 (0,60)	0,077	3,3 (0,58)	3,2 (0,54)	0,136	3,2 (0,53)	3,3 (0,58)	0,336	3,3 (0,53)	3,2 (0,60)	0,368

Variable	RAM previa no	RAM previa si	p- valor	SIN hepatopatía previa	hepatopatía previa	p- valor	HTA no	HTA	p- valor	NO DL	DL	p- valor	NO DM	DM	p- valor	
IMC, media (DE)	27,9 (5,53)	28 (6,07)	0,628	27,8 (5,70)	28,5 (4,20)	0,195	25,9 (4,08)	28,7 (5,93)	<0,001	27,7 (5,92)	28,1 (5,10)	0,416	27,7 (5,53)	28,4 (5,76)	0,053	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación	394 (98,50)	57 (98,28)	0,658	414 (99,30)	36 (90,00)	<0,001	128 (98,46)	323 (98,48)	0,681	271 (98,91)	180 (97,83)	0,593	322 (98,47)	129 (98,47)	0,675
	Cronificación	6 (1,50)	1 (1,72)		3 (0,70)	4 (10,00)		2 (1,54)	5 (1,52)		3 (1,09)	4 (2,17)		5 (1,53)	2 (1,53)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	168 (42,21)	24 (41,38)	0,982	184 (44,30)	8 (20,00)	0,005	64 (50,00)	128 (39,02)	0,043	111 (40,81)	81 (44,02)	0,558	150 (46,15)	42 (32,06)	0,008
	Si	230 (57,79)	34 (58,62)		231 (55,70)	32 (80,00)		64 (50,00)	200 (60,98)		161 (59,19)	103 (55,98)		175 (53,85)	89 (67,94)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	253 (63,57)	39 (67,24)	0,690	269 (64,80)	23 (57,50)	0,454	86 (67,19)	206 (62,80)	0,443	172 (63,24)	120 (65,22)	0,739	82 (64,62)	82 (62,60)	0,765
	Si	145 (36,43)	19 (32,76)		146 (35,20)	17 (42,50)		42 (32,81)	122 (37,20)		100 (36,76)	64 (34,78)		115 (35,38)	49 (37,40)	
Parámetros de laboratorio normalizados																
ALT, media (DE)	Basal	0,60 (0,41)	0,70 (0,51)	0,523	0,60 (0,40)	0,80 (0,62)	0,020	0,60 (0,34)	0,6 (0,46)	0,165	0,70 (0,46)	0,60 (0,37)	0,298	0,60 (0,44)	0,60 (0,38)	0,641
	Máximo	10,70 (16,37)	13,00 (29,56)	0,586	11,00 (19,13)	11,40 (9,89)	0,220	8,70 (13,23)	11,9 (20,1)	0,082	10,60 (19,89)	11,60 (16,22)	0,192	10,10 (19,24)	13,30 (16,34)	0,035
	Recuperado	1,40 (4,47)	4,00 (17,91)	0,730	1,80 (7,87)	1,10 (0,83)	0,210	1,4 (3,75)	1,9 (8,55)	0,234	2,00 (9,43)	1,30 (3,24)	0,174	1,80 (8,64)	1,60 (3,46)	0,259
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,92 (3,287)	0,93 (3,27)	0,640	0,95 (3,41)	0,56 (1,28)	0,510	0,57 (1,15)	1,05 (3,78)	0,439	0,92 (3,39)	0,92 (3,12)	0,098	0,82 (2,87)	1,19 (4,15)	0,224
	Basal - recuperado	0,05 (0,42)	0,26 (1,75)	0,635	0,08 (0,77)	0,01 (0,07)	0,450	0,04 (0,36)	0,09 (0,84)	0,083	0,09 (0,85)	0,06 (0,53)	0,409	0,08 (0,84)	0,05 (0,36)	0,993
	Máximo - Recuperado	-0,74 (3,17)	-2,38 (13,03)	0,445	-0,95 (5,62)	-0,75 (2,33)	0,830	-0,42 (0,87)	-1,13 (6,33)	0,013	-1,17 (6,97)	-0,60 (1,29)	0,489	-1,01 (6,34)	-0,76 (1,23)	0,008
LDH, media (DE)	Basal	1,40 (0,96)	1,10 (0,25)	0,003	1,30 (0,90)	1,40 (0,88)	0,850	1,20 (0,39)	1,40 (1,03)	0,099	1,30 (1,08)	1,40 (0,54)	0,072	1,40 (1,03)	1,30 (0,42)	0,560
	Máximo	5,40 (16,20)	7,70 (21,75)	0,033	6,00 (17,78)	3,00 (2,04)	0,390	5,70 (24,62)	5,70 (12,39)	0,309	6,10 (20,85)	5,00 (8,44)	0,097	6,00 (19,68)	4,80 (6,35)	0,756
	Recuperado	1,50 (1,46)	2,70 (9,90)	0,131	1,70 (4,04)	1,30 (0,45)	0,160	1,30 (0,58)	1,80 (4,5)	0,044	1,80 (4,76)	1,60 (1,96)	0,394	1,80 (4,44)	1,60 (1,70)	0,832
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	0,49 (3,27)	0,45 (1,62)	0,560	0,52 (3,26)	0,19 (0,78)	0,180	0,11 (0,23)	0,66 (3,72)	0,432	0,60 (3,81)	0,32 (1,55)	0,995	0,61 (3,64)	0,19 (0,63)	0,871
	Basal - recuperado	<0,01 (0,14)	0,15 (1,01)	0,756	0,03 (0,44)	-0,01 (0,03)	0,250	<0,01 (0,02)	0,03 (0,49)	0,565	0,03 (0,54)	0,02 (0,14)	0,371	0,03 (0,48)	0,02 (0,16)	0,497
	Máximo - Recuperado	-0,59 (2,74)	-0,79 (3,53)	0,171	-0,66 (2,98)	-0,22 (0,52)	0,220	-0,16 (0,37)	-0,80 (3,36)	0,231	-0,59 (2,88)	-0,65 (2,82)	0,291	-0,56 (2,78)	-0,74 (3,02)	0,310
FA, media (DE)	Basal	2,40 (25,31)	1,10 (0,37)	0,364	2,30 (24,57)	1,20 (0,56)	0,060	1,00 (0,55)	2,70 (28,01)	0,152	3,00 (30,38)	1,10 (0,57)	0,491	2,70 (27,68)	1,00 (0,46)	0,224
	Máximo	4,00 (5,97)	3,90 (3,12)	0,411	3,90 (5,32)	5,00 (8,45)	0,790	4,50 (6,48)	3,80 (5,43)	0,196	3,70 (4,99)	4,50 (6,60)	0,181	3,90 (5,51)	4,20 (6,24)	0,894
	Recuperado	1,50 (1,43)	1,50 (1,28)	0,942	1,50 (1,32)	1,90 (2,10)	0,020	1,30 (1,19)	1,60 (1,48)	0,020	1,50 (1,24)	1,60 (1,60)	0,538	1,50 (1,23)	1,70 (1,77)	0,601
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,13 (0,27)	0,11 (0,19)	0,692	0,12 (0,23)	0,18 (0,45)	0,140	0,15 (0,31)	0,12 (0,24)	0,092	0,14 (0,29)	0,11 (0,22)	0,633	0,13 (0,25)	0,13 (0,28)	0,797
	Basal - recuperado	<0,01 (0,08)	0,01 (0,06)	0,255	<0,01 (0,08)	0,02 (0,08)	0,800	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,09)	0,822	0,01 (0,05)	<0,01 (0,11)	0,350	<0,01 (0,08)	0,01 (0,05)	0,678

Variable		RAM previa no	RAM previa si	p- valor	SIN hepatopatía previa	hepatopatía previa	p- valor	HTA no	HTA	p- valor	NO DL	DL	p- valor	NO DM	DM	p- valor
	Máximo - Recuperado	-0,09 (0,25)	-0,12 (0,19)	0,093	-0,09 (0,26)	-0,09 (0,16)	0,950	-0,08 (0,20)	-0,09 (0,26)	0,489	-0,11 (0,32)	-0,07 (0,09)	0,899	-0,09 (0,28)	-0,09 (0,16)	0,591
Creatinina, media (DE)	Basal	1,10 (0,46)	1,00 (0,24)	0,083	1,10 (0,45)	1,10 (0,37)	0,380	1,00 (0,32)	1,20 (0,48)	0,011	1,10 (0,35)	1,20 (0,55)	0,040	1,10 (0,38)	1,20 (0,56)	0,220
	Máximo	3,40 (22,52)	2,20 (1,66)	0,795	3,40 (22,33)	1,90 (0,74)	0,940	2,00 (1,88)	3,70 (24,71)	0,004	3,90 (27,60)	2,30 (1,69)	0,126	3,60 (25,41)	2,50 (1,75)	0,008
	Recuperado	1,10 (0,56)	1,10 (0,62)	0,121	1,10 (0,58)	1,10 (0,41)	0,250	1,00 (0,42)	1,2 (0,61)	<0,001	1,10 (0,45)	1,20 (0,69)	0,003	1,10 (0,49)	1,20 (0,72)	0,028
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,41 (5,81)	0,12 (0,19)	0,530	0,41 (5,77)	0,07 (0,09)	0,710	0,10 (0,19)	0,48 (6,37)	0,236	0,58 (7,06)	0,08 (0,12)	0,916	0,49 (6,49)	0,08 (0,14)	0,885
	Basal - recuperado	-0,01 (0,03)	0,01 (0,07)	0,840	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,970	-0,01 (0,03)	<0,01 (0,04)	0,053	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,03)	0,323	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,058
	Máximo - Recuperado	-0,28 (2,17)	-0,09 (0,11)	0,679	-0,28 (2,15)	-0,09 (0,11)	0,610	-0,13 (0,22)	-0,31 (2,38)	0,294	-0,35 (2,69)	-0,14 (0,22)	0,907	-0,28 (2,39)	-0,21 (0,80)	0,898
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,40 (2,21)	1,20 (0,88)	0,427	1,20 (0,67)	2,90 (6,65)	0,120	1,30 (0,88)	1,40 (2,40)	0,518	1,40 (2,63)	1,30 (0,71)	0,471	1,40 (2,12)	1,40 (1,98)	0,918
	Máximo	6,30 (11,78)	5,80 (7,63)	0,360	5,40 (8,59)	13,70 (24,09)	0,009	7,00 (13,19)	5,90 (10,63)	0,815	7,00 (13,61)	5,10 (7,27)	0,440	6,30 (12,02)	5,90 (9,64)	0,697
	Recuperado	1,90 (5,29)	1,80 (1,99)	0,261	1,60 (3,07)	4,90 (13,43)	0,030	2,30 (6,27)	1,80 (4,36)	0,966	2,30 (6,34)	1,40 (1,47)	0,541	2,10 (5,79)	1,50 (1,75)	0,287
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,47 (1,39)	0,56 (0,96)	0,310	0,41 (0,97)	1,09 (3,11)	1,000	0,57 (1,38)	0,44 (1,33)	0,771	0,52 (1,15)	0,42 (1,57)	0,125	0,49 (1,49)	0,43 (0,84)	0,814
	Basal - recuperado	<0,01 (0,07)	0,04 (0,22)	0,036	<0,01 (0,11)	0,01 (0,10)	0,580	<0,01 (0,08)	<0,01 (0,11)	0,311	0,01 (0,13)	-0,01 (0,06)	0,193	<0,01 (0,12)	<0,01 (0,07)	0,659
	Máximo - Recuperado	-0,43 (0,67)	-0,51 (0,65)	0,350	-0,42 (0,67)	-0,58 (0,68)	0,090	-0,58 (0,97)	-0,38 (0,49)	0,183	-0,51 (0,76)	-0,35 (0,50)	0,035	-0,45 (0,70)	-0,43 (0,58)	0,869
GGT, media (DE)	Basal	1,90 (2,76)	1,70 (1,98)	0,450	1,70 (2,08)	3,70 (5,88)	0,030	1,70 (1,28)	2,00 (3,07)	0,708	1,70 (1,41)	2,20 (3,84)	0,864	1,80 (2,67)	2,10 (2,66)	0,135
	Máximo	17,80 (21,91)	15,80 (18,14)	0,268	16,80 (20,44)	24,10 (28,91)	0,090	19,50 (25,43)	16,80 (19,78)	0,331	15,90 (16,73)	19,90 (26,90)	0,383	16,70 (18,71)	19,50 (26,99)	0,833
	Recuperado	4,30 (7,57)	3,80 (5,00)	0,240	4,00 (6,77)	6,00 (11,03)	0,020	4,40 (9,54)	4,10 (6,20)	0,900	3,70 (4,77)	4,90 (9,80)	0,684	3,60 (5,43)	5,70 (10,57)	0,125
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,86 (1,67)	0,96 (3,64)	0,120	0,86 (2,09)	1,04 (1,44)	0,940	0,91 (1,32)	0,86 (2,26)	0,100	0,88 (2,02)	0,86 (2,07)	0,770	0,92 (2,29)	0,77 (1,16)	0,972
	Basal - recuperado	0,06 (0,24)	0,05 (0,13)	0,940	0,06 (0,23)	0,05 (0,16)	0,980	0,08 (0,36)	0,05 (0,14)	0,415	0,06 (0,23)	0,05 (0,23)	0,326	0,06 (0,24)	0,06 (0,20)	0,336
	Máximo - Recuperado	-0,62 (1,37)	-0,6 (0,96)	1,000	-0,61 (1,28)	-0,67 (1,70)	0,700	-0,77 (1,83)	-0,56 (1,06)	0,759	-0,62 (1,4)	-0,62 (1,25)	0,372	-0,59 (1,30)	-0,69 (1,39)	0,263
ACTP, media (DE)	Basal	1,10 (0,17)	1,10 (0,15)	0,636	1,10 (0,17)	1,00 (0,18)	0,520	1,10 (0,15)	1,00 (0,17)	0,081	1,10 (0,16)	1,10 (0,18)	0,625	1,10 (0,16)	1,00 (0,19)	0,521
	Máximo	0,70 (0,32)	0,70 (0,31)	0,882	0,70 (0,32)	0,70 (0,29)	0,750	0,80 (0,27)	0,70 (0,34)	0,030	0,70 (0,31)	0,70 (0,34)	0,394	0,70 (0,32)	0,70 (0,33)	0,259
	Recuperado	1,00 (0,18)	1,00 (0,25)	0,757	1,00 (0,19)	1,00 (0,21)	0,660	1,10 (0,20)	1,00 (0,18)	0,065	1,00 (0,19)	1,00 (0,19)	0,836	1,00 (0,19)	1,00 (0,19)	0,449
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,08)	-0,05 (0,09)	0,489	-0,05 (0,08)	-0,03 (0,08)	0,260	-0,05 (0,09)	-0,05 (0,08)	0,953	-0,04 (0,08)	-0,05 (0,09)	0,821	-0,04 (0,07)	-0,05 (0,11)	0,986
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,894	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,960	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,02)	0,726	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,398	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,364

Variable		RAM previa no	RAM previa si	p- valor	SIN hepatopatía previa	hepatopatía previa	p-valor	HTA no	HTA	p-valor	NO DL	DL	p-valor	NO DM	DM	p-valor
	Máximo - Recuperado	0,06 (0,12)	0,05 (0,07)	0,992	0,06 (0,11)	0,05 (0,16)	0,030	0,06 (0,08)	0,07 (0,13)	0,706	0,06 (0,13)	0,06 (0,10)	0,420	0,06 (0,12)	0,07 (0,13)	0,502
pH, media (DE)	Basal	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,906	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,650	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,911	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,030	1,00 (<0,01)	1,01 (<0,01)	0,105
	Máximo	1,00 (0,02)	1,00 (0,02)	0,408	1,00 (0,02)	1,00 (0,02)	0,570	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,236	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,541	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,193
	Recuperado	4,40 (57,11)	1,00 (0,01)	0,325	4,30 (56,20)	1,00 (0,01)	0,580	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,778	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,247	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,428
	Basal - Máximo	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,522	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,780	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,462	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,919	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,094
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,526	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,370	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,775	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,771	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,017
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	0,067	<0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	0,790	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,134	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,787	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,02)	0,004
	Basal	0,40 (0,50)	0,20 (0,28)	0,023	0,40 (0,48)	0,40 (0,50)	0,972	0,40 (0,41)	0,40 (0,50)	0,381	0,40 (0,46)	0,40 (0,51)	0,082	0,40 (0,49)	0,40 (0,44)	0,575
Eosinofilia, media (DE)	Máximo	2,10 (5,32)	1,30 (2,29)	0,002	2,00 (5,25)	1,30 (2,29)	0,002	2,70 (8,42)	1,70 (2,80)	0,881	1,90 (4,07)	2,00 (6,22)	0,790	2,10 (5,81)	1,50 (2,18)	0,171
	Recuperado	0,60 (1,36)	0,30 (0,42)	<0,00 1	0,50 (1,33)	0,40 (0,57)	0,070	0,50 (0,52)	0,60 (1,49)	0,791	0,50 (1,60)	0,50 (0,56)	0,022	0,50 (1,47)	0,50 (0,56)	0,143
	Basal - Máximo	0,24 (1,10)	0,09 (0,18)	0,010	0,23 (1,08)	0,08 (0,16)	0,001	0,33 (1,86)	0,18 (0,39)	0,869	0,18 (0,41)	0,27 (1,55)	0,520	0,25 (1,22)	0,13 (0,18)	0,381
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - recuperado	0,01 (0,12)	<0,01 (0,06)	0,010	0,01 (0,12)	0,01 (0,08)	0,160	-0,01 (0,08)	0,02 (0,13)	0,768	0,01 (0,14)	<0,01 (0,06)	0,210	0,01 (0,14)	<0,01 (0,04)	0,939
	Máximo - Recuperado	-0,23 (0,82)	-0,15 (0,36)	0,230	-0,24 (0,82)	-0,03 (0,09)	0,020	-0,39 (1,36)	-0,15 (0,33)	0,364	-0,23 (0,75)	-0,21 (0,83)	0,677	-0,24 (0,87)	-0,17 (0,49)	0,048
	HTA-Hipertensión arterial, DL- dislipemia, DM-Diabetes Mellitus, RAM -reacción adversa a medicamentos, DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC índice de masa corporal, HC-Historia clínica, ALT – Alaninotrasferasa(U/L), LDH lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10 ⁹ /ul).															

7.2.5. FÁRMACOS SOSPECHOSOS EN LA DILI

Se evaluó la causalidad de DILI de 1.681 fármacos. Se identificaron 582 medicamentos sospechosos de DILI, 166 casos (36,24%) involucraron dos o más medicamentos sospechosos.

7.2.5.1. CAUSALIDAD DE DILI SEGÚN EL ALGORITMO RUCAM

La causalidad según RUCAM fue en su mayoría “altamente probable” (55,2% de los casos). La categoría “altamente probable” se dio principalmente en casos con mayor media de edad y fenotipo colestásico, En las pruebas de laboratorio la causalidad “altamente probable” se asoció a mayor frecuencia de alteraciones de los parámetros de laboratorio: ALT, LDH, FA, bilirrubina y GGT. Mientras que la causalidad “probable” se asoció a mayor proporción en los casos de DILI causante de hospitalización, severidad leve y asociación a hábito y exhábito tabáquico. En el anexo 4 Tabla 25 pueden ver las características de los DILI según el algoritmo de causalidad RUCAM.

7.2.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS DILI SEGÚN LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS MÁS FRECUENTES

La tabla 15 muestra las DILI según los medicamentos sospechosos (Puntuación RUCAM ≥ 3) más frecuentes. Los fármacos más frecuentemente asociados con casos de DILI fueron paracetamol (50 casos), amoxicilina-clavulánico (42 casos), atorvastatina (37 casos), cefazolina (21 casos), levofloxacino (21 casos), metamizol (18 casos) y meropenem (17 casos).

Se observó una edad media menor en los casos con meropenem y mayor con cefazolina (70,06 años vs. 80 años, $<0,0001$), además de una prolongación de la estancia hospitalaria mayor en meropenem (34,67 días, $p<0,001$), y un mayor grado de severidad

(grave y fatal) con amoxicilina/clavulánico y levofloxacino (23,8% en ambos casos, $p=0,0008$).

En los parámetros de laboratorio se evidenció una elevación mayor de ALT máxima con levofloxacino y una bilirrubina total máxima mayor y un descenso más rápido desde el máximo pico hasta la recuperación con amoxicilina/clavulánico. En el anexo 3 Figura 2s se muestra la representación gráfica de los parámetros de laboratorio según los medicamentos sospechosos más comunes.

Tabla 15. Características de los DILI por los medicamentos sospechosos más frecuentes.

Variable	Amoxicilina/ clavulánico	Atorvastatina	Cefazolina	levofloxacino	Paracetamol	Metamizol	Meropenem	Otros	p-valor	
Número de pacientes, n	42	37	21	21	50	18	17	278		
Edad, años, media (DE)	79,4 (8,39)	79,11 (8,35)	80 (6,72)	79,1 (6,95)	79,5 (6,99)	77,72 (6,78)	70,06 (4,80)	75,46 (7,82)	<0,001	
Sexo mujer, n (%)	20 (47,62)	17 (45,95)	17 (80,95)	9 (42,86)	37 (74,00)	12 (66,67)	8 (47,06)	142 (51,08)	0,260	
DILI durante la hospitalización, n (%)	26 (61,90)	21 (56,76)	20 (95,24)	10 (47,62)	42 (84,00)	15 (83,33)	15 (88,24)	189 (67,99)	0,370	
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	10,7 (20,13)	10,64 (19,57)	16,98 (19,39)	6,22 (11,78)	8,5 (6,97)	10,89 (7,45)	34,67 (36,78)	15,36 (26,3)	0,004	
Antecedente de RAM, n (%)	No	37 (88,10)	34 (91,89)	20 (95,24)	19 (90,48)	45 (90,00)	17 (94,44)	14 (82,35)	237 (85,25)	0,760
	Si	5 (11,90)	3 (8,11)	1 (4,76)	2 (9,52)	5 (10,00)	1 (5,56)	3 (17,65)	41 (14,75)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepatocelular	18 (42,86)	19 (51,35)	11 (52,38)	13 (61,90)	36 (72,00)	10 (55,56)	7 (41,18)	145 (52,54)	0,003
	Mixto	10 (23,81)	6 (16,22)	5 (23,81)	3 (14,29)	3 (6,00)	2 (11,11)	2 (11,76)	58 (21,01)	
	Colestásico	14 (33,33)	12 (32,43)	5 (23,81)	5 (23,81)	11 (22,00)	6 (33,33)	8 (47,06)	73 (26,45)	
Número fármacos, media (DE)	7,9 (3,99)	8,46 (3,36)	7,48 (4,03)	9,52 (3,96)	7 (4,15)	7,83 (4,99)	9 (4,11)	8,97 (4,21)	0,005	
Polifarmacia, n (%)	34 (80,95)	33 (89,19)	17 (80,95)	19 (90,48)	35 (70,00)	12 (66,67)	15 (88,24)	237 (85,25)	0,870	
Causalidad, n (%)	Altamente probable	30 (71,43)	25 (67,57)	5 (23,81)	15 (71,43)	22 (44,00)	7 (38,89)	7 (41,18)	150 (53,96)	0,003
	Probable	12 (28,57)	12 (32,43)	16 (76,19)	6 (28,57)	28 (56,00)	11 (61,11)	10 (58,82)	127 (45,68)	
	Posible	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,36)	
Severidad, n (%)	Leve	21 (50,00)	20 (54,10)	18 (85,70)	10 (47,60)	43 (86,00)	14 (77,80)	13 (76,50)	178 (64,00)	<0,001
	Moderada	11 (26,20)	15 (40,50)	2 (9,50)	6 (28,60)	5 (10)	3 (16,70)	3 (17,60)	68 (24,50)	
	Grave	7 (16,70)	2 (5,40)	1 (4,80)	3 (14,30)	1 (2)	1 (5,60)	1 (5,90)	22 (7,90)	
	Fatal	3 (7,10)	0 (0)	0 (0)	2 (9,50)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	10 (3,60)	
Desenlace, n (%)	Recuperado	35 (83,30)	33 (89,20)	20 (95,20)	16 (76,20)	49 (98)	18 (100)	14 (82,40)	237 (86,20)	0,078
	Muerte	3 (7,10)	0 (0)	0 (0)	2 (9,50)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	10 (3,60)	
	Muerte otra causa	4 (9,50)	4 (10,80)	1 (4,80)	3 (14,30)	0 (0)	0 (0)	3 (17,60)	28 (10,20)	
	Secuela	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,09)	
Hepatopatía previa, n (%)	No	40 (95,24)	37 (100)	21 (100)	19 (90,48)	49 (98)	18 (100)	15 (88,24)	244 (88,09)	0,400
	Si	2 (4,76)	0 (0)	0 (0)	2 (9,52)	1 (2)	0 (0)	2 (11,76)	33 (11,91)	
Peso (Kg), media (DE)	72,3 (15,29)	68,29 (10,85)	68,58 (12,81)	75,31 (19,57)	67,85 (16,88)	68,64 (19,53)	73,78 (16,10)	71,48 (15,38)	0,520	
Talla (cm), media (DE)	199,7 (242)	159,8 (8,77)	157,2 (4,54)	156,5 (21)	156,18 (8,36)	158,1 (7,68)	163,2 (9,23)	159,8 (9,61)	0,130	
Albúmina en sangre, media (DE)	3,2 (0,54)	3,41 (0,43)	3,21 (0,47)	3,18 (0,53)	3,35 (0,43)	3,28 (0,48)	3,07 (0,45)	3,23 (0,60)	0,400	
IMC, media (DE)	27,8 (7,57)	26,73 (4,24)	28,23 (5,40)	29,08 (6,90)	27,79 (5,78)	27,38 (6,96)	27,94 (6,41)	27,99 (5,24)	0,940	
HTA, n (%)	No	10 (23,81)	7 (18,92)	6 (28,57)	4 (19,05)	11 (22,00)	4 (22,22)	4 (23,53)	88 (31,65)	0,980
	Si	32 (76,19)	30 (81,08)	15 (71,43)	17 (80,95)	39 (78,00)	14 (77,78)	13 (76,47)	190 (68,35)	
Dislipemia, n (%)	No	28 (66,67)	11 (29,73)	17 (80,95)	14 (66,67)	28 (56,00)	8 (44,44)	10 (58,82)	176 (63,31)	0,058
	Si	14 (33,33)	26 (70,27)	4 (19,05)	7 (33,33)	22 (44,00)	10 (55,56)	7 (41,18)	102 (36,69)	
Diabetes Mellitus, n (%)	No	29 (69,05)	25 (67,57)	15 (71,43)	13 (61,90)	41 (82,00)	16 (88,89)	14 (82,35)	196 (70,50)	0,579
	Si	13 (30,95)	12 (32,43)	6 (28,57)	8 (38,10)	9 (18,00)	2 (11,11)	3 (17,65)	82 (29,50)	
Hábito tabáquico, n (%)	No	28 (66,67)	20 (54,05)	19 (90,48)	16 (76,19)	41 (82,00)	15 (83,33)	11 (64,71)	180 (64,75)	0,036
	Fumador	2 (4,76)	4 (10,81)	1 (4,76)	1 (4,76)	1 (2,00)	1 (5,56)	2 (11,76)	32 (11,51)	
	Ex - Fumador	12 (28,57)	13 (35,14)	1 (4,76)	4 (19,05)	8 (16,00)	2 (11,11)	4 (23,53)	66 (23,74)	

	Variable	Amoxicilina/ clavulánico	Atorvastatina	Cefazolina	levofloxacino	Paracetamol	Metamizol	Meropenem	Otros	p-valor
Hábito alcohólico, n (%)	No	33 (78,57)	31 (83,78)	21 (100,00)	18 (85,71)	48 (96,00)	17 (94,44)	13 (76,47)	226 (81,29)	0,030
	Alcoholismo	4 (9,52)	5 (13,51)	0 (0)	3 (14,29)	2 (4,00)	1 (5,56)	3 (17,65)	36 (12,95)	
	EX-Alcoholismo	5 (11,90)	1 (2,70)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,88)	16 (5,76)	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación	42 (100,00)	36 (97,30)	21 (100,00)	21 (100,00)	50 (100,00)	18 (100,00)	17 (100,00)	272 (97,84)	0,800
	Cronificación	0 (0)	1 (2,70)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2,16)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	11 (26,19)	8 (21,62)	19 (90,48)	4 (19,05)	37 (74)	11 (61,11)	7 (41,18)	114 (41,30)	0,001
	Si	31 (73,81)	29 (78,38)	2 (9,52)	17 (80,95)	13 (26)	7 (38,89)	10 (58,82)	162 (58,70)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	21 (50)	17 (45,95)	20 (95,24)	10 (47,62)	40 (80)	14 (77,78)	11 (64,71)	180 (65,22)	0,013
	Si	21 (50)	20 (54,05)	1 (4,76)	11 (52,38)	10 (20)	4 (22,22)	6 (35,29)	96 (34,78)	
Parámetros de laboratorio normalizados										
ALT, media (DE)	Basal	0,59 (0,43)	0,71 (0,48)	0,58 (0,35)	0,57 (0,52)	0,53 (0,30)	0,62 (0,31)	0,66 (0,41)	0,64 (0,43)	0,640
	Máximo	12,04 (20,70)	10,55 (9,79)	4,39 (2,14)	20,82 (31,80)	6,28 (8,20)	8,23 (6,83)	6,75 (3,52)	11,60 (19,8)	0,047
	Recuperado	1,24 (1,27)	1,16 (1,01)	0,94 (0,78)	5,14 (17,24)	0,56 (0,36)	0,72 (0,51)	1,09 (0,99)	1,91 (8,38)	0,510
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,40 (0,81)	0,44 (0,65)	0,76 (1,96)	0,96 (2,51)	0,43 (0,46)	0,44 (0,40)	0,58 (0,65)	1,17 (4,09)	0,640
	Basal - recuperado	0,02 (0,04)	0,01 (0,03)	0,01 (0,03)	0,03 (0,04)	0,01 (0,02)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,12 (0,94)	0,950
	Máximo - Recuperado	-0,56 (1,05)	-0,55 (0,79)	-0,66 (1,18)	-3,45 (12,48)	-0,25 (0,41)	-0,38 (0,51)	-0,32 (0,19)	-1,01 (6,03)	0,560
LDH, media (DE)	Basal	1,31 (0,32)	1,33 (0,31)	1,33 (0,32)	1,53 (0,39)	1,25 (0,26)	1,29 (0,31)	1,12 (0,26)	1,35 (1,09)	0,960
	Máximo	10,35 (42,50)	4,2 (3,83)	1,74 (0,41)	7,16 (9,31)	2,50 (1,56)	2,65 (2,20)	2,87 (1,58)	5,75 (12,90)	0,590
	Recuperado	1,38 (0,61)	1,4 (0,32)	1,28 (0,29)	1,62 (1,00)	1,24 (0,33)	1,26 (0,37)	1,32 (0,62)	1,88 (4,74)	0,980
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	0,11 (0,21)	0,13 (0,20)	0,05 (0,05)	0,60 (1,45)	0,08 (0,09)	0,08 (0,08)	0,10 (0,13)	0,66 (3,79)	0,950
	Basal - recuperado	0,02 (0,07)	-0,01 (0,03)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,03 (0,51)	1,000
	Máximo - Recuperado	-0,57 (1,93)	-0,38 (0,99)	-0,06 (0,10)	-2,47 (8,26)	-0,11 (0,14)	-0,07 (0,08)	-0,35 (0,55)	-0,61 (2,68)	0,410
FA, media (DE)	Basal	1,09 (0,43)	15,11 (82,22)	1,12 (0,40)	1,00 (0,38)	1,11 (0,78)	1,30 (1,17)	1,22 (0,45)	1,04 (0,47)	0,110
	Máximo	4,34 (2,98)	5,31 (8,75)	3,00 (1,88)	3,66 (3,58)	3,00 (3,31)	4,61 (4,26)	4,08 (5,36)	4,05 (6,18)	0,850
	Recuperado	1,78 (1,46)	1,50 (1,64)	1,58 (1,09)	1,79 (2,03)	1,16 (0,42)	1,22 (0,44)	2,05 (2,79)	1,53 (1,38)	0,510
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,10 (0,16)	0,16 (0,33)	0,28 (0,52)	0,10 (0,18)	0,09 (0,18)	0,21 (0,20)	0,10 (0,13)	0,13 (0,27)	0,430
	Basal - recuperado	0,01 (0,03)	0,02 (0,06)	0,01 (0,02)	0,02 (0,04)	-0,04 (0,22)	-0,09 (0,34)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,05)	0,010
	Máximo - Recuperado	-0,11 (0,15)	-0,06 (0,06)	-0,16 (0,19)	-0,10 (0,14)	-0,04 (0,07)	-0,03 (0,02)	-0,05 (0,04)	-0,11 (0,31)	0,770
Creatinina, media (DE)	Basal	1,12 (0,34)	1,21 (0,35)	1,03 (0,45)	1,15 (0,43)	0,99 (0,28)	1,02 (0,22)	0,95 (0,33)	1,14 (0,49)	0,150
	Máximo	2,05 (1,63)	2,19 (1,10)	1,71 (1,08)	2,35 (2,17)	1,53 (0,73)	1,35 (0,59)	1,82 (0,98)	4,07 (26,9)	0,990
	Recuperado	1,10 (0,42)	1,26 (0,40)	1,01 (0,53)	1,15 (0,57)	0,93 (0,30)	0,97 (0,28)	0,94 (0,27)	1,17 (0,65)	0,050
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,09 (0,17)	0,07 (0,12)	0,15 (0,22)	0,11 (0,20)	0,05 (0,06)	0,04 (0,05)	0,11 (0,09)	0,56 (6,95)	1,000
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,03)	-0,01 (0,03)	0,01 (0,02)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,02)	<0,01 (0,04)	0,750
	Máximo - Recuperado	-0,12 (0,28)	-0,13 (0,15)	-0,09 (0,10)	-0,10 (0,08)	-0,10 (0,15)	-0,08 (0,2)	-0,07 (0,05)	-0,35 (2,58)	0,980
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,28 (0,35)	1,35 (0,7)	1,01 (0,39)	1,24 (0,66)	1,26 (0,59)	1,27 (0,52)	0,98 (0,51)	1,47 (2,64)	0,940
	Máximo	11,84 (19,60)	6,78 (10,87)	2,82 (3,05)	7,31 (9,37)	2,70 (1,97)	4,80 (8,23)	3,19 (3,06)	5,95 (10,80)	0,030
	Recuperado	3,18 (8,07)	2,66 (5,13)	0,92 (0,50)	1,40 (0,83)	1,07 (0,44)	1,23 (0,53)	0,92 (0,50)	1,94 (5,24)	0,400

	Variable	Amoxicilina/ clavulánico	Atorvastatina	Cefazolina	levofloxacino	Paracetamol	Metamizol	Meropenem	Otros	p-valor
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,25 (0,44)	0,24 (0,42)	0,51 (0,99)	0,78 (1,77)	0,26 (0,41)	0,28 (0,42)	0,52 (1,15)	0,55 (1,59)	0,730
	Basal - recuperado	-0,01 (0,08)	0,02 (0,08)	-0,01 (0,07)	0,01 (0,03)	-0,02 (0,05)	-0,03 (0,08)	-0,02 (0,06)	0,01 (0,12)	0,360
	Máximo - Recuperado	-0,73 (1,23)	-0,47 (0,57)	-0,26 (0,49)	-0,33 (0,32)	-0,19 (0,27)	-0,39 (0,50)	-0,20 (0,20)	-0,44 (0,61)	0,040
GGT, media (DE)	Basal	1,60 (1,58)	2,38 (3,61)	1,24 (0,75)	1,57 (1,27)	2,08 (3,99)	2,88 (6,20)	2,70 (5,06)	1,83 (2,24)	0,490
	Máximo	16,62 (12,80)	26,05 (36,88)	12,30(14,60)	12,90 (10,92)	17,36 (26,18)	28,09 (37,07)	20,07 (25,40)	16,67 (19,70)	0,200
	Recuperado	5,17 (6,18)	7,01 (15,76)	1,88 (1,88)	3,97 (5,92)	1,91 (2,48)	1,26 (0,78)	7,80 (16,51)	4,03 (5,14)	0,020
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,49 (0,79)	0,77 (1,30)	0,64 (0,93)	0,51 (0,64)	1,34 (4,23)	2,72 (6,25)	1,04 (1,17)	0,90 (2,00)	0,150
	Basal - recuperado	0,14 (0,46)	0,12 (0,45)	0,02 (0,07)	0,07 (0,16)	-0,02 (0,08)	-0,04 (0,11)	0,07 (0,11)	0,05 (0,14)	0,060
	Máximo - Recuperado	-1,10 (2,15)	-0,96 (2,16)	-0,50 (1,32)	-0,71 (1,22)	-0,42 (0,93)	-0,37 (0,66)	-0,55 (0,56)	-0,54 (1,09)	0,330
ACTP, media (DE)	Basal	1,05 (0,19)	1,04 (0,19)	1,1 (0,12)	1,00 (0,19)	1,08 (0,11)	1,09 (0,12)	1,07 (0,13)	1,05 (0,17)	0,540
	Máximo	0,69 (0,34)	0,76 (0,31)	0,82 (0,19)	0,72 (0,36)	0,84 (0,24)	0,83 (0,29)	0,83 (0,29)	0,70 (0,33)	0,060
	Recuperado	1,01 (0,24)	1,04 (0,19)	1,07 (0,14)	1,04 (0,17)	1,09 (0,15)	1,08 (0,11)	1,07 (0,17)	1,02 (0,19)	0,380
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,08)	-0,05 (0,11)	-0,03 (0,05)	-0,07 (0,13)	-0,06 (0,07)	-0,01 (0,03)	-0,04 (0,05)	-0,04 (0,08)	0,540
	Basal - recuperado	<0,01 (0,01)	0,01 (0,03)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,03)	-0,01 (0,03)	0,01 (0,03)	-0,01 (0,02)	0,200
	Máximo - Recuperado	0,04 (0,05)	0,06 (0,10)	0,07 (0,15)	0,08 (0,21)	0,05 (0,08)	0,10 (0,25)	0,10 (0,28)	0,06 (0,08)	0,630
pH, media (DE)	Basal	1,00 (0,01)	1 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1 (0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,160
	Máximo	1,00 (0,02)	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	1,00 (0,02)	0,99 (0,02)	1,00 (0,02)	1,00 (0,02)	0,99 (0,02)	0,770
	Recuperado	1,00 (0,01)	1 (0,01)	1 (0,01)	1,00 (0,01)	1 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,680
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	-0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	0,160
	Basal - recuperado	-0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,060
	Máximo - Recuperado	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (0,01)	0,490
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,46 (0,73)	0,46 (0,36)	0,61 (0,66)	0,34 (0,39)	0,59 (0,74)	0,46 (0,47)	0,21 (0,29)	0,33 (0,38)	<0,001
	Máximo	2,38 (6,44)	1,65 (1,97)	3,36 (8,83)	1,15 (1,03)	2,22 (5,46)	1,43 (0,84)	2,03 (2,67)	1,97 (5,40)	0,960
	Recuperado	0,39 (0,42)	0,75 (0,85)	1,9 (5,51)	0,44 (0,59)	1,14 (3,54)	0,72 (0,46)	0,26 (0,30)	0,43 (0,47)	<0,001
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,08 (0,14)	0,18 (0,35)	0,39 (1,18)	0,17 (0,20)	0,27 (0,78)	0,24 (0,51)	0,15 (0,21)	0,25 (1,28)	0,990
	Basal - recuperado	0,003 (0,08)	0,01 (0,11)	0,09 (0,42)	0,03 (0,10)	0,06 (0,28)	0,01 (0,01)	0 (0,01)	0,01 (0,07)	0,110
	Máximo - Recuperado	-0,09 (0,21)	-0,24 (0,45)	-0,17 (0,57)	-0,03 (0,11)	-0,13 (0,38)	-0,05 (0,06)	-0,25 (0,45)	-0,27 (0,95)	0,820

DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, RAM- reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial ,DL- Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT-Hipertransaminasas, HC-Historia clínica, ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutitiltrasferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%),Creatinina (mg/dl), Eo-Eosinofilia (10³/μl).Ba-Basal, Máx- Máximo, Rec-Recuperado

7.2.5.3. INCIDENCIA DE DILI POR DDD

La incidencia de DILI durante la hospitalización por 10.000 DDD fue más alta para piperacilina-tazobactam (66,96/10.000 DDD), seguida de meropenem (56,6/10.000 DDD) (tabla 16).

Tabla 16. Incidencias de fármacos sospechosos más comunes

FÁRMACOS	N.º CASOS HULP/DH	ATC	DDD (U) VÍA	Consumo en DDDs en DILI DH*	Consumo en HULP durante el periodo de estudio (DDDs)	Incidencia (por 10000 DDDs)	95% IC (por 10000 DDDs)
Piperacilina-tazobactam	15	J01CR05	14 (g) P	138,83	310987,11	66,96	51,92 a 83,97
Meropenem	15	J01DH02	3 (g) P	30,38	80506,56	56,60	43,17 a 72,72
Atorvastatina	21	C10AA05	20 (mg) O	38,05	215664,00	37,05	1,60 a 11,66
Ceftriaxona	15	J01DD04	2 (g) P	13,50	58930,00	34,36	25,21 a 49,84
Cefazolina	20	J01DB04	3 (g) P	8,40	55506,00	30,27	17,79 a 39,28
Amoxicilina clavulánico	27	J01CR02 P1	1,5 (g) O 3 (g) P	10,92	127664,02	23,09	4,11 a 17,08
Metotrexato	10	L04AX03	2,5 (mg) O	6,7p	32435,43	20,66	51,04 a 83,97
Paracetamol	42	N02BE01	3 (g) O/P/R	27,72	843477,48	13,80	7,65 a 22,23
Enoxaparina	15	B01AB05	2 (TU) P	58,33	815045,61	10,73	5,49 a 18,39
Dexketoprofeno	16	M01AE17	75 (mg) O/P	8,45	242935,29	5,57	2,20 a 11,67
Levofloxacino	10	J01MA12	0,5 (g) P/O	2,31	70420,00	3,28	1,09 a 8,77
Metamizol	15	N02BB02	3 (g) P/O/R	12,00	2342993,88	0,77	0,02 a 3,69

*Solo DILI durante hospitalización; Todos los cálculos de consumos están en gramos.
HULP, Hospital U. La Paz; DH, Durante la hospitalización, ATC, sus siglas en inglés Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system; DDD, Dosis diaria definida; IC, intervalo de confianza; O, oral; P, parenteral; R, rectal.

7.2.5.4. GRUPOS Y SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS ATC SOSPECHOSOS DE DILI

La distribución por grupos terapéuticos (tabla 17) muestra mayor frecuencia del grupo J de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico (34,5%), y de estos, el subgrupo J01 de antibacterianos para uso sistémico fueron los más frecuentes 183 (40%). Los grupos más frecuentes fueron el grupo N de fármacos para el sistema nervioso central (20,8%) y el grupo C para el sistema cardiovascular (13,4%).

En los casos de DILI asociada a grupos B (Sangre y órganos hematopoyéticos) y C (S. cardiovascular) se observó edad media más elevada (78,3 años), mientras que en el grupo L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) mostró la menor edad media (73,6 años) (p=0,02); los grupos J (Antiinfecciosos en general para uso sistémico) y L

(Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) se asociaron a mayor porcentaje de polifarmacia. El grupo A (S. digestivo y metabolismo) se asoció a mayor severidad (grave y fatal) ($p=0,004$). En cuanto a los parámetros de laboratorio normalizados, la creatinina de recuperación fue significativamente mayor en el grupo C (S. cardiovascular). En el anexo 3. Figura 3s se puede ver una representación gráfica de los parámetros de laboratorio según los grupos de medicamentos ATC sospechosos más comunes.

La tabla 18 muestra las características de las DILI por subgrupos terapéuticos ATC. Se observó una mayor prolongación de la hospitalización y mayor cantidad de co-medicación en el subgrupo L04 (Agentes inmunosupresores). La severidad grave se asoció al subgrupo N05 (psicolépticos). El subgrupo N06 (psicoanalépticos) presentaba mayor proporción de hepatopatía previa y fue el que más se asoció a cronicidad.

Según los subgrupos, la elevación de las pruebas de laboratorio normalizadas fue significativa en: L04 (Agentes inmunosupresores) la ALT máxima (elevación y cambio por día de basal a máxima), el subgrupo N06 (psicoanalépticos) la FA persistió elevada en la recuperación. En el anexo 3. Figura 3se puede ver una representación gráfica de los parámetros de laboratorio según los subgrupos de medicamentos ATC sospechosos más comunes.

Tabla 17. Características de los grupos ATC de los medicamentos sospechosos más frecuentes.

Variable	Grupo J	Grupo N	Grupo C	Grupo L	Grupo B	Grupo M	Grupo A	Otros grupos	p-valor	
Número de pacientes, n	201 (34,5)	121 (20,8)	78 (13,4)	61 (10,5)	39 (6,7)	36 (6,2)	33 (5,7)	13 (2,2)		
Edad, años, media (DE)	76,3 (8,2)	77 (7,4)	78,3 (7,5)	73,6 (7,2)	78,3 (8,0)	76,8 (9,3)	78,2 (6,0)	75,7 (7,9)	0,020	
Sexo mujer, n (%)	99 (49,3)	78 (64,5)	37 (47,4)	30 (49,2)	27 (69,2)	23 (63,9)	19 (57,6)	10 (76,9)	0,389	
DILI durante la hospitalización, n (%)	156 (77,6)	94 (77,7)	41 (52,6)	34 (55,7)	28 (71,8)	26 (72,2)	16 (48,5)	8 (61,5)	0,174	
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	18,7 (28,6)	12,3 (17,2)	12,2 (19,9)	10,9 (24,1)	17,5 (28,9)	13,1 (16,5)	15,2 (27,5)	15 (26,0)	0,222	
Antecedente de RAM, n (%)	No	174 (86,6)	108 (89,3)	74 (94,9)	48 (78,7)	35 (89,7)	33 (91,7)	33 (100,0)	12 (92,3)	0,067
	Si	27 (13,4)	13 (10,7)	4 (5,1)	13 (21,3)	4 (10,3)	3 (8,3)	0 (0)	1 (7,7)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepatocelular	96 (47,8)	69 (57,0)	46 (59,7)	29 (47,5)	27 (69,2)	15 (42,9)	20 (60,6)	8 (61,5)	0,184
	Mixto	43 (21,4)	18 (14,9)	9 (11,7)	14 (23,0)	6 (15,4)	6 (17,1)	3 (9,1)	3 (23,1)	
	Colestásico	62 (30,8)	34 (28,1)	22 (28,6)	18 (29,5)	6 (15,4)	14 (40,0)	10 (30,3)	2 (15,4)	
Número fármacos, media (DE)	9,1 (4,4)	7,7 (4,4)	8,5 (3,7)	9,3 (4,3)	7,2 (3,4)	8,3 (3,6)	7,7 (3,8)	7,5 (3,8)	0,023	
Polifarmacia, n (%)	170 (84,6)	89 (73,6)	66 (84,6)	54 (88,5)	30 (76,9)	29 (80,6)	28 (84,8)	10 (76,9)	0,846	
Causalidad, n (%)	Altamente probable	112 (55,7)	61 (50,4)	46 (59,0)	31 (50,8)	19 (48,7)	22 (61,1)	23 (69,7)	8 (61,5)	0,477
	Probable	89 (44,3)	59 (48,8)	32 (41,0)	30 (49,2)	20 (51,3)	14 (38,9)	10 (30,3)	5 (38,5)	
	Posible	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Severidad, n (%)	Leve	133 (66,2)	94 (77,7)	39 (50,0)	36 (59,0)	29 (74,4)	27 (75,0)	15 (45,4)	7 (53,8)	0,005
	Moderada	46 (22,8)	14 (11,5)	29 (37,2)	15 (24,5)	9 (23,1)	7 (19,4)	11 (33,3)	6 (46,2)	
	Grave	15 (7,5)	11 (9,1)	7 (8,9)	7 (11,4)	1 (2,6)	2 (5,5)	6 (18,2)	0 (0)	
	Fatal	7 (3,5)	2 (1,6)	3 (3,8)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)	
Desenlace, n (%)	Recuperado	179 (89,1)	108 (89,2)	67 (87,0)	50 (83,3)	35 (89,7)	35 (97,2)	27 (81,8)	11 (91,7)	0,381
	Muerte	7 (3,48)	2 (1,6)	3 (3,9)	3 (5,0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)	
	Muerte otra causa	15 (7,4)	11 (9,1)	7 (9,1)	7 (11,67)	4 (10,3)	1 (2,8)	5 (15,2)	1 (8,3)	
	Secuela	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	
Hepatopatía previa, n (%)	No	186 (92,5)	113 (93,4)	72 (92,3)	53 (86,9)	39 (100,0)	33 (91,7)	31 (93,9)	10 (76,9)	0,166
	Si	15 (7,5)	8 (6,6)	6 (7,7)	8 (13,1)	0 (0)	3 (8,3)	2 (6,1)	3 (23,1)	
Peso (Kg), media (DE)	71,2 (15,2)	69,1 (16,9)	71,7 (12,5)	71,4 (16,0)	65,6 (13,7)	69,3 (13,6)	72,2 (14,6)	70 (10,5)	0,467	
Talla (cm), media (DE)	168,3 (112,0)	157,3 (8,7)	160,7 (9,1)	161,3 (8,1)	155,4 (8,6)	158,6 (9,6)	158,1 (10,3)	160,9 (12,6)	0,906	
Albúmina en sangre, media (DE)	3,2 (0,5)	3,3 (0,5)	3,3 (0,5)	3,2 (0,6)	3,2 (0,5)	3,3 (0,5)	3,3 (0,6)	3,3 (0,6)	0,500	
IMC, media (DE)	27,7 (6,1)	28 (5,7)	27,9 (4,8)	27,6 (4,9)	26,2 (4,7)	28,1 (4,6)	29,1 (4,7)	26,6 (3,8)	0,670	
HTA, n (%)	No	57 (28,4)	34 (28,1)	12 (15,4)	21 (34,4)	15 (38,5)	6 (16,7)	7 (21,2)	4 (30,8)	0,849
	Si	144 (71,6)	87 (71,9)	66 (84,6)	40 (65,6)	24 (61,5)	30 (83,3)	26 (78,8)	9 (69,2)	
Dislipemia, n (%)	No	132 (65,7)	77 (63,6)	32 (41,0)	39 (63,9)	29 (74,4)	18 (50,0)	18 (54,5)	9 (69,2)	0,075
	Si	69 (34,3)	44 (36,4)	46 (59,0)	22 (36,1)	10 (25,6)	18 (50,0)	15 (45,5)	4 (30,8)	
Diabetes Mellitus, n (%)	No	147 (73,1)	95 (78,5)	50 (64,1)	47 (77,0)	33 (84,6)	25 (69,4)	15 (45,5)	9 (69,2)	0,036
	Si	54 (26,9)	26 (21,5)	28 (35,9)	14 (23,0)	6 (15,4)	11 (30,6)	18 (54,5)	4 (30,8)	
Hábito tabáquico, n (%)	No	129 (64,2)	92 (76)	47 (60,3)	43 (70,5)	30 (76,9)	23 (63,9)	24 (72,7)	12 (92,3)	0,111
	Fumador	21 (10,4)	8 (6,6)	10 (12,8)	4 (6,6)	2 (5,1)	4 (11,1)	3 (9,1)	1 (7,7)	
	Ex - Fumador	51 (25,4)	21 (17,4)	21 (26,9)	14 (23,0)	7 (17,9)	9 (25)	6 (18,2)	0 (0)	
Hábito alcohólico, n (%)	No	158 (78,6)	107 (88,4)	63 (80,8)	58 (95,1)	36 (92,3)	29 (80,6)	27 (81,8)	12 (92,3)	0,082
	Alcoholismo	31 (15,4)	9 (7,4)	12 (15,4)	1 (1,6)	3 (7,7)	6 (16,7)	5 (15,2)	1 (7,7)	
	EX-Alcoholismo	12 (6,0)	5 (4,1)	3 (3,8)	2 (3,3)	0 (0)	1 (2,8)	1 (3,0)	0 (0)	
Cronificación de	No Cronificación	201 (100,0)	119 (98,3)	76 (97,4)	59 (96,7)	39 (100,0)	35 (97,2)	32 (97,0)	12 (92,3)	0,224

hepatitis, n (%)	Cronificación	0 (0)	2 (1,7)	2 (2,6)	2 (3,3)	0 (0)	1 (2,8)	1 (3)	1 (7,7)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	86 (43,0)	64 (53,3)	22 (28,2)	30 (49,2)	25 (64,1)	16 (44,4)	7 (21,2)	4 (30,8)	0,104
	Si	114 (57,0)	56 (46,7)	56 (71,8)	31 (50,8)	14 (35,9)	20 (55,6)	26 (78,8)	9 (69,2)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	125 (62,5)	85 (70,8)	44 (56,4)	39 (63,9)	29 (74,4)	23 (63,9)	19 (57,6)	6 (46,2)	0,589
	Si	75 (37,5)	35 (29,2)	34 (43,6)	22 (36,1)	10 (25,6)	13 (36,1)	14 (42,4)	7 (53,8)	
Parámetros de laboratorio normalizados										
ALT, media (DE)	Basal	0,60 (0,50)	0,60 (0,30)	0,70 (0,40)	0,70 (0,40)	0,50 (0,20)	0,50 (0,30)	0,70 (0,60)	0,90 (0,90)	0,042
	Máximo	9,40 (15,40)	9,50 (13,50)	14,00 (17,30)	13,30 (30,20)	12,10 (16,30)	7,30 (8,60)	20,20 (25,10)	17,00 (22,10)	0,016
	Recuperado	1,60 (6,00)	0,90 (0,90)	1,20 (1,20)	3,60 (16,70)	1,40 (3,30)	1,00 (1,10)	2,50 (3,80)	1,20 (1,20)	0,361
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,59 (1,26)	0,78 (2,23)	0,50 (0,78)	1,44 (4,11)	0,60 (0,71)	0,38 (0,66)	3,26 (9,40)	1,52 (2,99)	<0,001
	Basal - recuperado	0,02 (0,08)	0,02 (0,13)	0,01 (0,03)	0,35 (1,88)	0,02 (0,07)	<0,01 (0,02)	0,15 (0,72)	0,04 (0,11)	0,060
	Máximo - Recuperado	-0,83 (4,20)	-0,53 (1,09)	-0,66 (1,17)	-2,22 (12,40)	-0,685 (1,06)	-0,41 (0,51)	-1,22 (1,94)	-1,47 (3,84)	0,585
LDH, media (DE)	Basal	1,30 (0,50)	1,50 (1,60)	1,60 (1,90)	1,20 (0,40)	1,3 (0,4)	1,20 (0,30)	1,30 (0,40)	1,30 (0,60)	0,574
	Máximo	5,00 (20,50)	5,50 (14,40)	6,20 (9,70)	6,30 (15,20)	7,8 (20,5)	2,80 (2,10)	7,20 (14,20)	6,90 (8,30)	0,948
	Recuperado	1,40 (0,60)	1,40 (0,50)	1,70 (2,10)	2,90 (9,10)	1,6 (0,9)	1,40 (0,60)	1,40 (0,60)	1,50 (0,50)	0,230
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	0,18 (0,60)	0,92 (5,57)	0,98 (6,01)	0,76 (3,32)	0,398 (0,93)	0,11 (0,13)	0,93 (3,64)	0,57 (1,39)	0,835
	Basal - recuperado	0,01 (0,04)	-0,03 (0,19)	-0,03 (0,19)	0,13 (0,93)	0,058 (0,29)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,05)	0,405
	Máximo - Recuperado	-0,52 (2,79)	-0,31 (0,97)	-0,89 (3,50)	-0,87 (3,55)	-0,43 (0,80)	-0,12 (0,14)	-0,43 (0,91)	-0,49 (0,79)	0,862
FA, media (DE)	Basal	1,10 (0,40)	1,10 (0,60)	7,70 (56,50)	1,00 (0,50)	1,10 (0,40)	1,00 (0,40)	1 (0,40)	1,00 (0,40)	0,508
	Máximo	4,50 (6,50)	3,30 (2,80)	4,00 (6,30)	3,70 (4,80)	2,80 (2,00)	3,10 (2,10)	4,3 (3,60)	2,80 (3,40)	0,569
	Recuperado	1,70 (1,70)	1,50 (1,40)	1,40 (1,30)	1,40 (1,20)	1,40 (0,90)	1,50 (1,00)	1,6 (1,20)	1,40 (0,80)	0,817
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,15 (0,29)	0,12 (0,26)	0,09 (0,23)	0,06 (0,05)	0,06 (0,10)	0,07 (0,07)	0,08 (0,11)	0,05 (0,07)	0,183
	Basal - recuperado	0,01 (0,05)	-0,01 (0,15)	0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,03)	<0,01 (0,02)	-0,04 (0,26)	0,01 (0,04)	0,274
	Máximo - Recuperado	-0,13 (0,34)	-0,06 (0,13)	-0,05 (0,06)	-0,07 (0,07)	-0,05 (0,11)	-0,08 (0,11)	-0,12 (0,15)	-0,09 (0,13)	0,351
Creatinina, media (DE)	Basal	1,10 (0,40)	1,00 (0,60)	1,20 (0,40)	1,10 (0,30)	1,10 (0,30)	1,10 (0,40)	1,10 (0,20)	1,10 (0,20)	0,175
	Máximo	4,60 (31,90)	1,70 (1,00)	2,20 (1,00)	2,20 (1,50)	1,90 (1,30)	2,00 (1,10)	2,60 (2,40)	2,10 (1,00)	0,954
	Recuperado	1,10 (0,60)	1,00 (0,40)	1,30 (0,50)	1,10 (0,60)	1,10 (0,40)	1,00 (0,30)	1,20 (0,60)	1,00 (0,30)	0,008
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,75 (8,25)	0,09 (0,19)	0,09 (0,16)	0,09 (0,14)	0,06 (0,07)	0,11 (0,15)	0,08 (0,16)	0,09 (0,11)	0,964
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	-0,01 (0,03)	<0,01 (0,03)	0,01 (0,07)	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	<0,01 (0,04)	0,554
	Máximo - Recuperado	-0,35 (2,98)	-0,14 (0,20)	-0,11 (0,13)	-0,16 (0,25)	-0,11 (0,12)	-0,14 (0,24)	-0,37 (1,52)	-0,11 (0,16)	0,975
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,30 (1,60)	1,40 (1,00)	1,80 (4,20)	1,20 (0,60)	1,30 (0,50)	1,30 (0,80)	1,50 (0,80)	1,00 (0,40)	0,467
	Máximo	6,70 (12,50)	3,80 (5,50)	8,30 (15,30)	6,60 (10,10)	3,40 (2,60)	5,30 (9,50)	8,70 (14,20)	4,10 (2,20)	0,150
	Recuperado	1,80 (5,00)	1,30 (1,30)	3,20 (8,60)	2,10 (4,00)	1,30 (0,70)	1,20 (1,00)	2,50 (5,30)	1,30 (0,70)	0,197
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,53 (1,29)	0,30 (0,54)	0,43 (1,05)	0,72 (2,50)	0,13 (0,15)	0,44 (0,77)	0,61 (1,042)	0,61 (1,37)	0,519
	Basal - recuperado	<0,01 (0,07)	-0,02 (0,06)	0,02 (0,08)	0,03 (0,22)	-0,01 (0,07)	-0,02 (0,05)	0,01 (0,05)	0,02 (0,06)	0,034
	Máximo - Recuperado	-0,49 (0,83)	-0,29 (0,37)	-0,47 (0,61)	-0,55 (0,64)	-0,28 (0,36)	-0,41 (0,50)	-0,64 (0,69)	-0,48 (0,64)	0,164
GGT, media (DE)	Basal	1,90 (2,80)	1,90 (2,80)	2,10 (2,70)	1,40 (0,80)	1,50 (1,40)	1,70 (2,50)	2,60 (4,70)	2,20 (2,50)	0,658
	Máximo	18,30 (20,60)	16,20 (18,10)	20,10 (26,70)	15,50 (21,50)	10,00 (7,70)	17,90 (15,10)	21,60 (25,50)	19,00 (21,90)	0,400
	Recuperado	4,40 (6,90)	3,00 (4,20)	5,70 (11,50)	4,10 (5,40)	2,00 (1,70)	3,80 (5,50)	5,00 (4,80)	4,00 (3,00)	0,222
CAMBIO POR DIA EN	Basal - Máximo	0,85 (1,16)	0,94 (2,53)	0,71 (1,38)	0,99 (3,51)	0,56 (0,92)	0,63 (0,62)	1,48 (4,172)	1,11 (1,65)	0,796

GGT, media (DE)	Basal - recuperado	0,07 (0,25)	0,02 (0,12)	0,09 (0,33)	0,06 (0,12)	0,02 (0,04)	-0,01 (0,07)	0,03 (0,124)	0,04 (0,07)	0,294
	Máximo - Recuperado	-0,74 (1,55)	-0,39 (0,64)	-0,71 (1,63)	-0,53 (0,73)	-0,20 (0,23)	-0,51 (0,76)	-0,95 (1,297)	-1,36 (3,02)	0,153
ACTP, media (DE)	Basal	1,10 (0,20)	1,10 (0,10)	1,00 (0,20)	1,10 (0,10)	1,10 (0,20)	1,10 (0,10)	1,00 (0,10)	1,10 (0,10)	0,007
	Máximo	0,70 (0,30)	0,80 (0,30)	0,60 (0,30)	0,80 (0,30)	0,60 (0,40)	0,80 (0,30)	0,70 (0,30)	0,80 (0,30)	0,098
	Recuperado	1,00 (0,20)	1,10 (0,20)	1,00 (0,20)	1,00 (0,20)	1,10 (0,10)	1,00 (0,10)	1,10 (0,10)	1,10 (0,20)	0,105
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,08)	-0,04 (0,07)	-0,06 (0,11)	-0,02 (0,05)	-0,03 (0,05)	-0,05 (0,05)	-0,06 (0,10)	-0,06 (0,07)	0,366
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,03)	-0,01 (0,01)	0,01 (0,03)	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,298
	Máximo - Recuperado	0,063 (0,14)	0,07 (0,12)	0,07 (0,08)	0,03 (0,05)	0,13 (0,18)	0,09 (0,17)	0,07 (0,08)	0,05 (0,06)	0,087
pH, media (DE)	Basal	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,276
	Máximo	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,764
	Recuperado	1,001 (0,01)	0,99 (0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,99 (0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (0,01)	0,118
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	-0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (0,01)	0,778
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,376
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,02 (0,04)	0,472
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,40 (0,60)	0,50 (0,60)	0,30 (0,30)	0,20 (0,30)	0,40 (0,40)	0,50 (0,70)	0,50 (0,80)	0,20 (0,20)	0,026
	Máximo	2,60 (7,30)	2,00 (3,70)	1,30 (1,40)	1,20 (1,40)	1,50 (1,70)	1,90 (2,30)	1,90 (3,30)	1,20 (0,70)	0,588
	Recuperado	0,60 (1,90)	0,80 (2,30)	0,60 (0,60)	0,30 (0,30)	0,50 (0,50)	0,50 (0,50)	0,60 (0,60)	0,40 (0,40)	0,735
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,29 (1,51)	0,24 (0,56)	0,14 (0,26)	0,13 (0,19)	0,19 (0,28)	0,22 (0,44)	0,16 (0,24)	0,27 (0,30)	0,969
	Basal - recuperado	0,02 (0,15)	0,02 (0,20)	0,01 (0,07)	-0,01 (0,03)	0,01 (0,06)	0,02 (0,09)	-0,01 (0,06)	0,04 (0,14)	0,970
	Máximo - Recuperado	-0,21 (0,84)	-0,25 (0,64)	-0,15 (0,33)	-0,31 (1,18)	-0,13 (0,22)	-0,10 (0,18)	-0,25 (0,71)	-0,01 (0,13)	0,888

J- Antiinfecciosos en general para uso sistémico. N - sistema nervioso. C - Sistema cardiovascular. L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. B- Sangre y órganos hematopoyéticos, M - Sistema musculoesquelético. A - Sistema digestivo y metabolismo. otros grupos: (H - Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales. R - Sistema respiratorio. G - Aparato genitourinario y hormonas sexuales. V – Varios. D - Medicamentos dermatológicos. P - Productos antiparasitarios, insecticidas y repelente), DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, RAM- reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC- índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial ,DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT-Hipertransaminasas, HC-Historia clínica, ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutitiltransferasa (U/L), BT-Bilirrubina total, ACTP actividad de tromboplastina(%),Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl).Ba-Basal, Máx- Máximo, Rec-Recuperado

Tabla 18. Características de los subgrupos de medicamentos ATC.

Variable	Subgr. J01	Subgr. N02	Subgr. C10	Subgr. L01	Subgr. M01	Subgr. B01	Subgr. L04	Subgr. N06	Subgr N05	p-valor
Número de pacientes, n	183 (40,0)	76 (16,6)	48 (10,5)	35 (7,6)	30 (6,6)	31 (6,8)	19 (4,1)	19 (4,1)	17 (3,7)	
Edad, años, media (DE)	76,5 (8,3)	77,7 (7,2)	78,8 (7,7)	71,5 (5,1)	75,8 (9,0)	77,7 (7,9)	75,3 (8,1)	75,2 (7,8)	76,5 (7,4)	0,003
Sexo mujer, n (%)	91 (49,7)	54 (71,1)	23 (47,9)	13 (37,1)	21 (70,0)	22 (71,0)	13 (68,4)	10 (52,6)	12 (70,6)	0,189
DILI durante la hospitalización, n (%)	141 (77,0)	60 (78,9)	25 (52,1)	20 (57,1)	22 (73,3)	23 (74,2)	14 (73,7)	12 (63,2)	12 (70,6)	0,645
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	18 (28,7)	10,2 (13,2)	10,1 (17,9)	5,6 (20,0)	13,1 (17,2)	16,7 (27,7)	23,5 (30,6)	9,5 (14,7)	17 (21,0)	0,021
Antecedente de RAM, n (%)	No	159 (86,9)	68 (89,5)	44 (91,7)	26 (74,3)	28 (93,3)	27 (87,1)	16 (84,2)	15 (88,2)	0,460
	Si	24 (13,1)	8 (10,5)	4 (8,3)	9 (25,7)	2 (6,7)	4 (12,9)	3 (15,8)	2 (11,8)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepatocelular	84 (45,9)	51 (67,1)	26 (54,2)	16 (45,7)	14 (46,7)	22 (71,0)	10 (52,6)	10 (58,8)	0,064
	Mixto	42 (23)	5 (6,6)	6 (12,5)	9 (25,7)	5 (16,7)	4 (12,9)	4 (21,1)	1 (5,9)	
	Colestásico	57 (31,1)	20 (26,3)	16 (33,3)	10 (28,6)	11 (36,7)	5 (16,1)	5 (26,3)	6 (35,3)	
Número fármacos, media (DE)	9 (4,4)	7,8 (4,5)	8,4 (3,3)	9,3 (4,1)	8,1 (3,5)	7,2 (3,4)	10,4 (4,6)	7,6 (3,7)	8,1 (4,5)	0,044
Polifarmacia, n (%)	153 (83,6)	57 (75)	42 (87,5)	32 (91,4)	23 (76,7)	24 (77,4)	17 (89,5)	15 (78,9)	12 (70,6)	0,803
Causalidad, n (%)	Altamente probable	103 (56,3)	33 (43,4)	34 (70,8)	14 (40,0)	18 (60,0)	14 (45,2)	9 (47,4)	11 (64,7)	0,043
	Probable	80 (43,7)	43 (56,6)	14 (29,2)	21 (60,0)	12 (40,0)	17 (54,8)	10 (52,6)	6 (35,3)	
	Posible	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Severidad, n (%)	Leve	118 (64,5)	65 (85,5)	22 (45,8)	23 (65,7)	23 (76,7)	24 (77,4)	11 (57,9)	10 (58,8)	0,008
	Moderada	44 (24,1)	7 (9,2)	21 (43,8)	8 (22,8)	5 (16,7)	6 (19,4)	5 (26,3)	2 (10,5)	
	Grave	15 (8,2)	3 (3,9)	4 (8,3)	2 (5,7)	2 (6,7)	1 (3,2)	2 (10,5)	5 (26,3)	
	Fatal	6 (3,3)	1 (1,3)	1 (2,1)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	
Desenlace, n (%)	Recuperado	164 (89,6)	73 (96,1)	42 (89,4)	29 (85,3)	29 (96,7)	27 (87,1)	15 (78,9)	13 (76,5)	0,095
	Muerte	6 (3,3)	1 (1,3)	1 (2,1)	2 (5,8)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	
	Muerte otra causa	13 (7,1)	2 (2,6)	4 (8,5)	3 (8,8)	1 (3,3)	4 (12,9)	3 (15,8)	4 (21,1)	
	Secuela	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hepatopatía previa, n (%)	No	169 (92,3)	74 (97,4)	46 (95,8)	30 (85,7)	28 (93,3)	31 (100,0)	19 (100,0)	17 (100,0)	0,023
	Si	14 (7,7)	2 (2,6)	2 (4,2)	5 (14,3)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Peso (Kg), media (DE)	71,1 (15,4)	67,3 (15,4)	70,2 (11,2)	74,3 (15,2)	68 (13,6)	66,1 (13,5)	67,3 (16,8)	74,1 (18,6)	65,5 (13,2)	0,183
Talla (cm), media (DE)	168,9 (117,2)	156,3 (8,2)	159,8 (9,2)	163,2 (8,2)	158 (9,1)	156 (8,4)	157,6 (7,5)	159,5 (7,3)	154,2 (7,5)	0,956
Albúmina en sangre, media (DE)	3,2 (0,5)	3,3 (0,5)	3,4 (0,5)	3,3 (0,6)	3,3 (0,5)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	3,1 (0,4)	3,2 (0,5)	0,111
IMC, media (DE)	27,7 (6,1)	27,6 (5,4)	27,5 (4,3)	28,1 (5,3)	27,8 (4,7)	26,6 (4,9)	27,5 (5,0)	29,8 (7,8)	26,5 (4,4)	0,878
HTA, n (%)	No	51 (27,9)	19 (25,0)	8 (16,7)	14 (40,0)	5 (16,7)	10 (32,3)	4 (21,1)	4 (23,5)	0,945
	Si	132 (72,1)	57 (75,0)	40 (83,3)	21 (60,0)	25 (83,3)	21 (67,7)	15 (78,9)	13 (76,5)	
Dislipemia, n (%)	No	119 (65,0)	47 (61,8)	13 (27,1)	22 (62,9)	15 (50,0)	22 (71,0)	12 (63,2)	13 (76,5)	0,023
	Si	64 (35,0)	29 (38,2)	35 (72,9)	13 (37,1)	15 (50,0)	9 (29,0)	7 (36,8)	4 (23,5)	
Diabetes Mellitus, n (%)	No	132 (72,1)	60 (78,9)	30 (62,5)	27 (77,1)	22 (73,3)	27 (87,1)	14 (73,7)	12 (70,6)	0,384
	Si	51 (27,9)	16 (21,1)	18 (37,5)	8 (22,9)	8 (26,7)	4 (12,9)	5 (26,3)	5 (29,4)	
Hábito tabáquico, n (%)	No	121 (66,1)	60 (78,9)	27 (56,3)	21 (60,0)	21 (70,0)	25 (80,6)	16 (84,2)	10 (58,8)	0,083
	Fumador	16 (8,7)	5 (6,6)	6 (12,5)	4 (11,4)	4 (13,3)	2 (6,5)	0 (0)	3 (17,6)	

Variable		Subgr. J01	Subgr. N02	Subgr. C10	Subgr. L01	Subgr. M01	Subgr. B01	Subgr. L04	Subgr. N06	Subgr N05	p-valor
Hábito alcohólico, n (%)	Ex - Fumador	46 (25,1)	11 (14,5)	15 (31,3)	10 (28,6)	5 (16,7)	4 (12,9)	3 (15,8)	4 (21,1)	4 (23,5)	0,164
	No	145 (79,2)	68 (89,5)	38 (79,2)	32 (91,4)	24 (80,0)	29 (93,5)	19 (100,0)	17 (89,5)	13 (76,5)	
	Alcoholismo	28 (15,3)	5 (6,6)	8 (16,7)	1 (2,9)	5 (16,7)	2 (6,5)	0 (0)	1 (5,3)	3 (17,6)	
Cronificación de hepatitis, n (%)	EX-Alcoholismo	10 (5,5)	3 (3,9)	2 (4,2)	2 (5,7)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0,001
	No Cronificación	183 (100,0)	76 (100,0)	46 (95,8)	34 (97,1)	30 (100,0)	31 (100,0)	19 (100,0)	17 (89,5)	17 (100,0)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	Cronificación	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	0,011
	NO	76 (41,8)	50 (65,8)	12 (25)	23 (65,7)	15 (50,0)	20 (64,5)	5 (26,3)	4 (21,1)	7 (41,2)	
Recogida RAM en HC, n (%)	Si	106 (58,2)	26 (34,2)	36 (75)	12 (34,3)	15 (50,0)	11 (35,5)	14 (73,7)	15 (78,9)	10 (58,8)	0,016
	NO	112 (61,5)	59 (77,6)	23 (47,9)	29 (82,9)	20 (66,7)	25 (80,6)	8 (42,1)	10 (52,6)	11 (64,7)	
	Si	70 (38,5)	17 (22,4)	25 (52,1)	6 (17,1)	10 (33,3)	6 (19,4)	11 (57,9)	9 (47,4)	6 (35,3)	
Parámetros de laboratorio normalizados											
ALT, media (DE)	Basal	0,62 (0,47)	0,55 (0,31)	0,68 (0,44)	0,63 (0,31)	0,50 (0,30)	0,47 (0,21)	0,66 (0,34)	0,58 (0,36)	0,57 (0,34)	0,264
	Máximo	9,56 (15,95)	8,35 (10,11)	13,46 (14,79)	8,20 (9,40)	7,57 (9,24)	12,85 (18,09)	21,88 (52,26)	16,47 (23,79)	19,43 (26,50)	0,048
	Recuperado	1,69 (6,27)	0,72 (0,78)	1,21 (1,05)	1,70 (4,70)	0,85 (1,07)	0,74 (0,52)	7,54 (28,61)	1,14 (0,77)	1,33 (1,54)	0,057
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,59 (1,31)	0,71 (2,29)	0,48 (0,77)	1,22 (3,15)	0,39 (0,71)	0,55 (0,69)	2,35 (6,17)	0,75 (1,03)	3,02 (5,68)	0,04
	Basal - recuperado	0,02 (0,06)	0,03 (0,16)	0,01 (0,02)	0,21 (1,17)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,02)	0,72 (2,94)	0,01 (0,02)	0,12 (0,37)	0,01
	Máximo - Recuperado	-0,80 (4,41)	-0,41 (0,75)	-0,59 (0,86)	-0,75 (2,25)	-0,42 (0,53)	-0,70 (1,08)	-5,43 (21,51)	-0,82 (2,03)	-1,66 (2,46)	0,06
LDH, media (DE)	Basal	1,32 (0,53)	1,30 (0,48)	1,34 (0,34)	1,14 (0,36)	1,22 (0,29)	1,32 (0,40)	1,28 (0,34)	2,16 (3,40)	2,49 (3,87)	0,013
	Máximo	5,28 (21,70)	5,31 (16,68)	5,60 (7,05)	5,37 (12,52)	2,72 (2,03)	9,02 (23,18)	9,40 (21,48)	14,32 (29,44)	9,96 (15,44)	0,604
	Recuperado	1,38 (0,60)	1,30 (0,46)	1,85 (2,64)	1,94 (2,95)	1,34 (0,53)	1,44 (0,51)	5,03 (15,62)	1,40 (0,35)	1,81 (0,70)	0,037
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	0,19 (0,64)	0,27 (0,77)	0,21 (0,52)	0,94 (4,09)	0,10 (0,12)	0,43 (1,01)	0,71 (2,34)	2,89 (10,58)	4,36 (13,1)	0,07
	Basal - recuperado	0,01 (0,04)	-0,02 (0,11)	<0,01 (0,03)	<0,01 (0,08)	<0,01 (0,01)	0,07 (0,32)	0,36 (1,57)	-0,1 (0,38)	-0,17 (0,44)	0,06
	Máximo - Recuperado	-0,60 (2,95)	-0,21 (0,63)	-1,10 (4,42)	-0,65 (2,68)	-0,10 (0,11)	-0,27 (0,53)	-1,56 (5,15)	-0,66 (1,82)	-1,17 (2,0)	0,73
FA, media (DE)	Basal	1,10 (0,44)	1,11 (0,67)	11,64 (71,47)	1,06 (0,49)	1,01 (0,31)	1,10 (0,37)	0,91 (0,45)	1,14 (0,41)	1,11 (0,42)	0,351
	Máximo	4,69 (6,77)	3,19 (2,9)	5,11 (7,65)	2,77 (1,95)	3,08 (2,19)	3,04 (2,09)	4,11 (7,77)	3,97 (3,35)	3,88 (1,96)	0,479
	Recuperado	1,74 (1,73)	1,20 (0,63)	1,57 (1,54)	1,52 (1,32)	1,31 (0,76)	1,47 (0,95)	1,08 (0,5)	2,97 (2,91)	1,41 (1,10)	0,008
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,16 (0,31)	0,10 (0,17)	0,13 (0,28)	0,06 (0,07)	0,07 (0,07)	0,08 (0,10)	0,05 (0,03)	0,22 (0,50)	0,18 (0,19)	0,29
	Basal - recuperado	0,01 (0,05)	-0,02 (0,18)	0,01 (0,05)	0,01 (0,02)	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	0,0023 (0,01)	0,05 (0,12)	0,01 (0,02)	0,11
	Máximo - Recuperado	-0,10 (0,36)	-0,05 (0,09)	-0,06 (0,06)	-0,06 (0,08)	-0,07 (0,11)	-0,06 (0,12)	-0,08 (0,08)	-0,11 (0,22)	-0,14 (0,18)	0,45
Creatinina, media	Basal	1,11 (0,4)	1,05 (0,66)	1,19 (0,33)	1,17 (0,39)	1,07 (0,43)	1,12 (0,30)	1,01 (0,30)	1,21 (0,50)	1,07 (0,42)	0,585
	Máximo	4,86 (33,65)	1,61 (0,98)	2,06 (1,01)	2,34 (1,82)	1,95 (1,14)	2,08 (1,34)	2,09 (0,91)	1,99 (0,75)	2,09 (0,86)	0,98

Variable		Subgr. J01	Subgr. N02	Subgr. C10	Subgr. L01	Subgr. M01	Subgr. B01	Subgr. L04	Subgr. N06	Subgr N05	p-valor
(DE)	Recuperado	1,10 (0,49)	0,96 (0,44)	1,28 (0,52)	1,16 (0,59)	1,05 (0,33)	1,11 (0,44)	1,00 (0,61)	1,17 (0,45)	1,02 (0,34)	0,051
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,83 (8,74)	0,07 (0,17)	0,08 (0,14)	0,09 (0,12)	0,11 (0,15)	0,07 (0,07)	0,13 (0,2)	0,16 (0,29)	0,18 (0,31)	0,980
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	-0,003 (0,03)	0,01 (0,03)	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,03 (0,13)	-0,01 (0,03)	-0,01 (0,03)	0,110
	Máximo - Recuperado	-0,4 (3,15)	-0,14 (0,21)	-0,11 (0,14)	-0,17 (0,29)	-0,16 (0,26)	-0,12 (0,13)	-0,20 (0,17)	-0,16 (0,17)	-0,16 (0,16)	0,990
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,28 (1,64)	1,23 (0,55)	1,42 (0,67)	1,15 (0,69)	1,23 (0,52)	1,23 (0,52)	1,12 (0,51)	1,58 (1,55)	1,27 (0,64)	0,902
	Máximo	7,18 (13,15)	3,16 (4,71)	7,61 (12,2)	4,07 (3,17)	4,10 (6,51)	3,43 (2,83)	6,09 (8,84)	5,93 (9,1)	4,45 (2,88)	0,193
	Recuperado	1,92 (5,19)	1,1 (0,49)	2,74 (4,68)	1,27 (0,66)	1,09 (0,46)	1,17 (0,59)	1,77 (1,75)	1,89 (2,04)	1,38 (0,60)	0,338
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,53 (1,33)	0,22 (0,37)	0,43 (1,05)	0,39 (0,63)	0,43 (0,8)	0,14 (0,16)	0,31 (0,68)	0,36 (0,68)	0,41 (0,61)	0,630
	Basal - recuperado	<0,01 (0,08)	-0,02 (0,06)	0,02 (0,08)	<0,01 (0,05)	-0,02 (0,06)	-0,02 (0,08)	0,09 (0,38)	-0,01 (0,05)	0,01 (0,04)	0,004
	Máximo - Recuperado	-0,50 (0,87)	-0,28 (0,38)	-0,54 (0,68)	-0,51 (0,65)	-0,31 (0,41)	-0,31 (0,40)	-0,45 (0,54)	-0,27 (0,39)	-0,37 (0,31)	0,320
GGT, media (DE)	Basal	1,92 (2,89)	1,91 (3,47)	2,21 (3,20)	1,46 (0,82)	1,39 (0,94)	1,52 (1,49)	1,35 (0,68)	1,96 (1,08)	1,34 (1,19)	0,818
	Máximo	18,40 (21,17)	16,41 (21,36)	24,48 (32,49)	13,73 (14,5)	18 (15,93)	10,21 (7,85)	14,06 (30,18)	18,87 (13,75)	15,29 (15,63)	0,258
	Recuperado	4,49 (7,20)	2,12 (3,2)	6,74 (13,88)	4,77 (6,67)	2,58 (2,42)	2,02 (1,84)	2,31 (1,17)	6,07 (6,47)	3,01 (3,66)	0,028
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,86 (1,20)	1,02 (3,24)	0,79 (1,40)	1,36 (4,59)	0,59 (0,63)	0,43 (0,51)	0,51 (1,06)	0,87 (1,29)	0,80 (0,98)	0,810
	Basal - recuperado	0,08 (0,26)	-0,01 (0,07)	0,1 (0,39)	0,07 (0,14)	0,003 (0,05)	0,02 (0,04)	0,04 (0,07)	0,13 (0,22)	0,06 (0,10)	0,140
	Máximo - Recuperado	-0,70 (1,62)	-0,35 (0,72)	-0,93 (2,02)	-0,61 (0,90)	-0,51 (0,77)	-0,19 (0,22)	-0,37 (0,38)	-0,45 (0,53)	-0,61 (0,91)	0,340
ACTP, media (DE)	Basal	1,06 (0,17)	1,08 (0,12)	1,03 (0,2)	1,10 (0,11)	1,09 (0,13)	1,06 (0,23)	1,10 (0,08)	1,04 (0,17)	1,10 (0,07)	0,421
	Máximo	0,74 (0,31)	0,81 (0,26)	0,71 (0,32)	0,78 (0,31)	0,8 (0,32)	0,6 (0,39)	0,72 (0,31)	0,60 (0,30)	0,66 (0,25)	0,064
	Recuperado	1,04 (0,18)	1,07 (0,14)	1,02 (0,21)	1,04 (0,2)	1,03 (0,15)	1,09 (0,12)	1,04 (0,15)	0,96 (0,31)	1,04 (0,17)	0,402
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,08)	-0,04 (0,07)	-0,07 (0,13)	-0,02 (0,05)	-0,05 (0,06)	-0,03 (0,05)	-0,02 (0,02)	-0,02 (0,03)	-0,08 (0,14)	0,200
	Basal - recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,03)	<0,01 (0,03)	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,350
	Máximo - Recuperado	0,06 (0,14)	0,08 (0,14)	0,07 (0,09)	0,04 (0,06)	0,11 (0,18)	0,14 (0,20)	0,04 (0,04)	0,05 (0,06)	0,06 (0,06)	0,140
pH, media (DE)	Basal	1,99 (0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,463
	Máximo	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,99 (0,03)	0,99 (0,02)	0,99 (0,02)	0,99 (0,03)	0,99 (0,03)	0,99 (0,02)	0,656
	Recuperado	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (<0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,082
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (0,01)	0,890
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,670
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,980

Variable		Subgr. J01	Subgr. N02	Subgr. C10	Subgr. L01	Subgr. M01	Subgr. B01	Subgr. L04	Subgr. N06	Subgr N05	p-valor
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,40 (0,59)	0,52 (0,67)	0,44 (0,34)	0,21 (0,28)	0,51 (0,75)	0,41 (0,41)	0,18 (0,31)	0,57 (0,51)	0,32 (0,36)	0,060
	Máximo	2,22 (4,78)	2,05 (4,48)	1,48 (1,68)	1,16 (1,70)	1,99 (2,48)	1,62 (1,79)	1,33 (1,29)	1,35 (1,43)	1,63 (1,42)	0,871
	Recuperado	0,60 (1,94)	0,95 (2,91)	0,70 (0,76)	0,24 (0,35)	0,54 (0,47)	0,60 (0,50)	0,16 (0,24)	0,35 (0,49)	0,52 (0,53)	0,558
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,17 (0,44)	0,29 (0,68)	0,18 (0,32)	0,15 (0,24)	0,23 (0,46)	0,18 (0,31)	0,13 (0,11)	0,15 (0,28)	0,26 (0,31)	0,820
	Basal - recuperado	0,02 (0,16)	0,04 (0,23)	0,01 (0,10)	<0,01 (0,03)	0,01 (0,09)	0,01 (0,04)	-0,01 (0,02)	-0,05 (0,2)	0,01 (0,05)	0,550
	Máximo - Recuperado	-0,15 (0,41)	-0,17 (0,42)	-0,19 (0,39)	-0,47 (1,58)	-0,11 (0,19)	-0,14 (0,24)	-0,17 (0,25)	-0,23 (0,36)	-0,33 (0,52)	0,410

Subgr- Subgrupo, J01-Antibacterianos para uso sistémico, N02-Analgésicos, C10-Agentes que reducen los lípidos séricos, L01-Agentes antineoplásicos, M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, B01-Agentes anti-trombóticos, L04-Agentes inmunosupresores, N06-Psicoanalépticos, N05-Psicolépticos, DE -desviación estándar, - Drugs induce live injury, RAM- reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial, DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT-Hipertransaminasas, HC-Historia clínica, ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH-lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Eosinofilia (10³/μl).Ba-Basal, Máx- Máximo, Rec-Recuperado

7.2.5.5. CO-MEDICACIÓN EN LA DILI

La media de número de medicamentos concomitantes no sospechosa de DILI fue de 8,67 (DE 4,18). El 83,6% consumían 5 o más medicamentos. Únicamente en 75 casos de DILI tomaban menos de 5 fármacos y de estos, 5 no tomaron ninguna otra medicación concomitante (Tabla 8).

La tabla 19 muestra las DILI según el uso de medicamentos concomitantes categorizados por cantidad de 0 a 3, de 4 a 6, de 7 a 10 y más de 10 fármacos. En los parámetros analíticos se observó una LDH y eosinofilia basal mayor en los casos de 0-3 medicamentos, observando también en este grupo unos valores más elevados de bilirrubina total (basal, máximo y recuperación) ($p < 0,05$), mientras que en los casos que recibieron más de 11 medicamentos se observó mayores cifras de creatinina.

Tabla 19. Fármacos concomitantes desglosados por cantidad de medicación concomitante.

Variable	0 a 3	4 a 6	6 a 10	11 o mas	p-valor
Número de pacientes, n	46	104	163	145	
Edad, años, media (DE)	73,8 (7,32)	76,5 (7,88)	76,7 (8,02)	77,4 (7,98)	0,062
Sexo mujer, n (%)	29 (63,04)	55 (52,88)	81 (49,69)	82 (56,55)	0,692
DILI durante la hospitalización, n (%)	29 (63,04)	62 (59,62)	110 (67,48)	115 (79,31)	0,278
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	12,2 (22,46)	12,4 (22,16)	13,1 (22,77)	17,5 (27,15)	0,263
Antecedente de RAM, n (%)	No	42 (91,30)	91 (87,50)	140 (85,89)	0,837
	Si	4 (8,70)	13 (12,50)	23 (14,11)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepatocelular	23 (50,00)	54 (51,92)	99 (61,11)	0,222
	Mixto	12 (26,09)	14 (13,46)	23 (14,20)	
	Colectásico	11 (23,91)	36 (34,62)	40 (24,69)	
Causalidad, n (%)	Altamente probable	26 (56,52)	58 (55,77)	88 (53,99)	0,964
	Probable	20 (43,48)	46 (44,23)	74 (45,40)	
	Posible	0 (0)	0 (0)	1 (0,61)	
Severidad, n (%)	Leve	27 (58,70)	65 (62,50)	108 (66,26)	0,343
	Moderada	14 (30,43)	21 (20,19)	43 (26,38)	
	Grave	3 (6,52)	13 (12,50)	8 (4,91)	
	Fatal	2 (4,35)	5 (4,81)	4 (2,45)	
Desenlace, n (%)	Recuperado	42 (93,33)	91 (87,50)	144 (88,34)	0,436
	Muerte	2 (4,44)	5 (4,81)	4 (2,45)	
	Muerte otra causa	1 (2,22)	8 (7,69)	15 (9,20)	
	Secuela	1 (2,22)	0 (0)	0 (0)	
Hepatopatía previa, n (%)	No	39 (84,78)	95 (91,35)	147 (90,18)	0,886
	Si	7 (15,22)	9 (8,65)	16 (9,82)	
Peso (Kg), media (DE)	69,8 (13,66)	70,6 (15,14)	71 (14,54)	71,8 (17,00)	0,869
Talla (cm), media (DE)	159,3 (8,92)	176 (153,60)	158,8 (11,73)	159,4 (9,53)	0,290
Albúmina en sangre, media (DE)	3,3 (0,57)	3,4 (0,50)	3,2 (0,52)	3,2 (0,60)	0,106
IMC, media (DE)	27,6 (4,92)	27,3 (6,13)	27,8 (5,05)	28,4 (5,97)	0,531
HTA, n (%)	No	24 (52,17)	38 (36,54)	37 (22,70)	0,097
	Si	22 (47,83)	66 (63,46)	126 (77,30)	
Dislipemia, n (%)	No	38 (82,61)	74 (71,15)	86 (52,76)	0,004

Variable		0 a 3	4 a 6	6 a 10	11 o mas	p-valor
Diabetes Mellitus, n (%)	Si	8 (17,39)	30 (28,85)	77 (47,24)	69 (47,59)	0,015
	No	40 (86,96)	83 (79,81)	113 (69,33)	91 (62,76)	
Hábito tabáquico, n (%)	Si	6 (13,04)	21 (20,19)	50 (30,67)	54 (37,24)	0,202
	No	36 (78,26)	72 (69,23)	105 (64,42)	97 (66,9)	
	Ex - Fumador	5 (10,87)	10 (9,62)	15 (9,2)	13 (8,97)	
Hábito alcohólico, n (%)	No	41 (89,13)	87 (83,65)	135 (82,82)	119 (82,07)	0,796
	Alcoholismo	3 (6,52)	13 (12,5)	19 (11,66)	18 (12,41)	
	EX-Alcoholismo	2 (4,35)	4 (3,85)	9 (5,52)	8 (5,52)	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación	44 (95,65)	104 (100,00)	159 (97,55)	144 (99,31)	0,135
	Cronificación	2 (4,35)	0 (0)	4 (2,45)	1 (0,69)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	22 (48,89)	46 (44,66)	67 (41,1)	57 (39,31)	0,874
	Si	23 (51,11)	57 (55,34)	96 (58,9)	88 (60,69)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	34 (75,56)	66 (64,08)	106 (65,03)	86 (59,31)	0,457
	Si	11 (24,44)	37 (35,92)	57 (34,9)	59 (40,69)	
Parámetros de laboratorio normalizados						
ALT, media (DE)	Basal	0,60 (0,34)	0,70 (0,51)	0,60 (0,40)	0,60 (0,41)	0,750
	Máximo	10,50 (15,49)	11 (22,92)	12 (16,13)	10,1 (18,37)	0,851
	Recuperado	1,90 (4,04)	2,80 (13,35)	1,20 (2,67)	1,60 (6,45)	0,415
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,56 (1,16)	1,31 (5,04)	0,69 (1,53)	1,01 (3,51)	0,444
	Basal - recuperado	0,13 (0,636)	0,23 (1,50)	0,01 (0,07)	0,025 (0,12)	0,121
	Máximo - Recuperado	-0,71 (1,65)	-1,73 (9,86)	-0,53 (0,68)	-0,91 (4,77)	0,427
LDH, media (DE)	Basal	1,80 (2,86)	1,30 (0,35)	1,30 (0,53)	1,30 (0,47)	0,046
	Máximo	4,50 (9,44)	7,30 (18,19)	6,30 (22,24)	4,30 (8,42)	0,609
	Recuperado	1,40 (0,88)	2,90 (8,62)	1,40 (0,66)	1,40 (0,63)	0,061
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	2,20 (9,53)	0,42 (1,51)	0,37 (2,07)	0,29 (1,61)	0,069
	Basal - recuperado	-0,05 (0,31)	0,13 (0,89)	0,02 (0,15)	-0,01 (0,07)	0,201
	Máximo - Recuperado	-0,48 (1,23)	-1,42 (4,88)	-0,35 (1,13)	-0,52 (2,99)	0,142
FA, media (DE)	Basal	1,00 (0,29)	1,10 (0,72)	4,30 (39,41)	1,00 (0,42)	0,618
	Máximo	4,60 (8,32)	4,50 (4,70)	3,80 (6,4)	3,80 (4,50)	0,776
	Recuperado	1,40 (1,47)	1,40 (0,81)	1,60 (1,54)	1,60 (1,54)	0,736
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,13 (0,31)	0,14 (0,24)	0,12 (0,288)	0,12 (0,234)	0,974
	Basal - recuperado	0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,01 (0,128)	0,02 (0,05)	0,760
	Máximo - Recuperado	-0,18 (0,58)	-0,09 (0,11)	-0,08 (0,19)	-0,09 (0,19)	0,236
Creatinina, media (DE)	Basal	1,00 (0,26)	1,10 (0,31)	1,10 (0,37)	1,20 (0,61)	0,011
	Máximo	1,50 (0,57)	1,90 (1,49)	2,40 (1,81)	5,50 (36,5)	0,537
	Recuperado	1,00 (0,40)	1,00 (0,40)	1,20 (0,60)	1,20 (0,66)	0,026
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,09 (0,17)	0,06 (0,11)	0,10 (0,17)	0,98 (9,59)	0,555
	Basal - recuperado	-0,01 (0,03)	<0,01 (0,06)	<0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,600
	Máximo - Recuperado	-0,14 (0,19)	-0,23 (0,99)	-0,15 (0,22)	-0,43 (3,43)	0,734
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	2,40 (5,55)	1,40 (2,11)	1,20 (0,74)	1,20 (0,55)	0,008
	Máximo	12,20 (21,53)	8,70 (15,31)	5,10 (7,89)	4,00 (5,06)	<0,001
	Recuperado	4,50 (12,08)	2,00 (5,10)	1,70 (2,95)	1,20 (0,98)	0,002
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,54 (0,92)	0,77 (2,17)	0,38 (0,78)	0,37 (1,19)	0,156
	Basal - recuperado	0,02 (0,11)	0,014 (0,17)	<0,01 (0,08)	-0,01 (0,05)	0,697
	Máximo - Recuperado	-0,46 (0,48)	-0,549 (0,721)	-0,48 (0,75)	-0,32 (0,56)	0,111
GGT, media (DE)	Basal	1,20 (0,86)	1,90 (2,50)	2,00 (3,28)	2,00 (2,35)	0,371
	Máximo	15,40 (13,62)	18,20 (19,16)	18,80 (25,99)	16,30 (19,39)	0,715
	Recuperado	2,60 (2,91)	3,50 (3,82)	5,00 (9,49)	4,30 (7,19)	0,206
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,56 (0,68)	0,96 (1,46)	1,09 (3,04)	0,65 (0,91)	0,285
	Basal - recuperado	0,01 (0,08)	0,04 (0,11)	0,09 (0,35)	0,05 (0,13)	0,214
	Máximo -	-0,45 (0,67)	-0,64 (1,44)	-0,77 (1,70)	-0,48 (0,83)	0,340

Variable		0 a 3	4 a 6	6 a 10	11 o mas	p-valor
ACTP, media (DE)	Recuperado					
	Basal	1,10 (0,14)	1,10 (0,12)	1,10 (0,19)	1,00 (0,18)	0,301
	Máximo	0,80 (0,29)	0,80 (0,30)	0,70 (0,31)	0,70 (0,35)	0,008
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Recuperado	1,10 (0,17)	1,10 (0,16)	1,00 (0,19)	1,00 (0,21)	0,283
	Basal - Máximo	-0,04 (0,07)	-0,04 (0,08)	-0,05 (0,09)	-0,05 (0,07)	0,758
	Basal - recuperado	-0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,607
pH, media (DE)	Máximo - Recuperado	0,05 (0,08)	0,05 (0,07)	0,06 (0,11)	0,08 (0,16)	0,092
	Basal	1,00 (<0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,971
	Máximo	1,00 (0,02)	1,00 (0,03)	1,00 (0,02)	1,00 (0,02)	0,309
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Recuperado	1,00 (<0,01)	1,00 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	1,00 (<0,01)	0,429
	Basal - Máximo	<0,01 (<0,01)	-0,01 (0,01)	<0,01 (<0,01)	-0,01 (<0,01)	0,100
	Basal - recuperado	<0,01 (0,01)	-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,048
Eosinofilia, media (DE)	Máximo - Recuperado	-0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,203
	Basal	0,50 (0,71)	0,40 (0,42)	0,30 (0,43)	0,30 (0,48)	0,042
	Máximo	1,40 (0,89)	2,90 (8,80)	2,10 (4,86)	1,40 (1,52)	0,200
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Recuperado	0,50 (0,36)	0,50 (0,61)	0,70 (2,05)	0,40 (0,43)	0,341
	Basal - Máximo	0,11 (0,17)	0,43 (2,14)	0,18 (0,46)	0,16 (0,23)	0,268
	Basal - recuperado	-0,01 (0,05)	<0,01 (0,10)	0,03 (0,16)	<0,01 (0,07)	0,180
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Máximo - Recuperado	-0,22 (0,79)	-0,37 (1,42)	-0,19 (0,48)	-0,16 (0,33)	0,328
	<i>DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, RAM- reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial, DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT-Hipetransaminasas, HC-Historia clínica, ALT - Alaninotrasferasa (U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia (10³/µl).</i>					

7.3. MODELO PREDICTIVO

7.3.1. MODELO SEGÚN FENOTIPO.

En la regresión logística por fenotipo (hepatocelular vs. colestásico/mixto), la probabilidad de presentar un fenotipo hepatocelular fue de 2,05 veces mayor con el uso de los fármacos del Grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), de 2 veces con los fármacos del subgrupos N02 (analgésicos) y de 2,42 veces con el paracetamol, mientras que para el fenotipo colestásico presento una posibilidad del 1,64 para el consumo de fármacos del subgrupos J01 (antibacterianos para uso sistémicos) y de 3,27 veces para el subgrupo N06 (psicoanalépticos). En los parámetros de laboratorio normalizados se observó una asociación del fenotipo hepatocelular con los valores altos de ALT, LDH y creatinina al momento de la RAM; y mayor posibilidad de presentar un fenotipo colestásico con valores altos de FA, BT y GGT. En la Tabla 6s se pueden ver los

resultados de las áreas bajo la curva de la regresión logística simple por fenotipo hepatocelular vs. colestásico/mixto.

7.3.2. MODELO SEGÚN SEVERIDAD

En la regresión logística por severidad leve vs. moderada/grave, la probabilidad de presentar una mayor severidad fue mayor para el sexo masculino, fue el 55% con respecto al sexo femenino. Además la severidad fue 2,45 veces mayor con el uso de fármacos del grupo A (S. digestivo y metabólico) y 2 veces mayor con los fármacos del grupo C (S. cardiovascular) y de 2,3 veces mayor con los fármacos del subgrupo C10 (Agentes que reducen los lípidos séricos); mientras que la probabilidad de severidad leve se asoció con el grupo terapéutico N (S. nervioso) en 2,12 veces (OR 0,47; $p=0,002$), con el subgrupo N02 (analgésicos) en 3,57 veces (OR 0,28; $p=0,002$) y con paracetamol en 3,45 veces (OR 0,29; $p=0,003$). En los parámetros de laboratorio normalizados se la severidad se asoció con los valores alterados de ALT máximo, LDH máximo, FA máximo, creatinina máxima, BT basal y máxima, y GGT máxima. En el anexo 4 - Tabla 7s se pueden ver las áreas bajo la curva de la regresión logística simple por severidad (moderada/grave vs. leve)

7.3.3. MODELO SEGÚN DILI DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

En la regresión logística de DILI según sea causa de hospitalización (CH) vs. durante hospitalización (DH), se observó que la probabilidad de presentar una DILI-CH fue de 2,5 veces mayor con el uso de fármacos del grupo terapéuticos A (S. digestivo y metabolismo) (OR 0,40; $p=0,013$), 2,33 veces con el uso de fármacos del grupo C (S. cardiovascular) (OR 0,43; $p=0,001$), fue 2,17 veces mayor con el subgrupo C10 (agentes que reducen los lípidos séricos) (OR 0,46; $p=0,012$) y fue 2,5 veces mayor con levofloxacino (OR 0,40; $p=0,044$); mientras que para la probabilidad DILI-DH se

observó una probabilidad de 2 veces con el uso del grupo terapéutico J (antiinfecciosos en general para uso sistémico) (OR 2,09; p=0,001), de 1,8 veces con el grupo N (S. nervioso) (OR 1,85; p=0,014), de 1,92 veces con el subgrupos J01 (antibacterianos para uso sistémico) (OR 1,92;p=0,003), de 1,93 veces con el subgrupo N02 (analgésicos) (OR 1,93; p=0,03) y de casi tres veces con el medicamento paracetamol (OR 2,82; p=0,011). En los parámetros de laboratorio normalizado se observó un mayor riesgo de DILI-CH asociado a ALT máximo, a LDH máximo y a BT máxima. Las áreas bajo la curva se pueden ver en el anexo 4- Tabla 8s de la regresión logística simple de DILI que causa de (CH) vs. DILI durante hospitalización (DH).

7.3.4. MODELO SEGÚN CRONIFICACIÓN.

En la regresión logística para el modelo de cronificación, se observó que la probabilidad de cronificación de DILI fue de 9,42 veces mayor con los fármacos del subgrupo N06 (psicoanalépticos). En cuanto a los datos de laboratorio, la probabilidad de cronificación se multiplicó por incremento en el riesgo de cronificación 1,05 por aumento de una unidad en la Bilirrubina total y de 3,23 en ALT basal normalizada. Las áreas bajo la curva más altas fueron: J (antiinfecciosos sistémicos), J01 (Antibacteriano para uso sistémico) y la bilirrubina máxima normalizada y se pueden ver en el anexo 4- Tabla 9s de la regresión logística simple por cronificación.

7.3.5. MODELO EN DILI DE MÁS DE 4 MEDICAMENTOS.

En la regresión logística del modelo de más 4 medicamentos concomitantes vs. 4 o menos fármacos, se observó un incremento de 1,5 veces en el riesgo de tomar más de 4 fármacos por cada año de vida extra. En los parámetros de laboratorio normalizados se observó una probabilidad de 1,68 veces de DILI en consumidores de más de 4 fármacos concomitantes con creatinina elevadas, y en los consumidores de menos de 5 fármacos

con BT elevadas (OR 0,96; p=0,001). Las áreas bajo la curva más altas fueron: comorbilidades, creatinina máxima, el grupo terapéutico N y la Bilirrubina máxima, se pueden ver en el anexo 4- Tabla 10s de la regresión logística simple por co-medicación mayor 4 fármacos.

7.3.6. MODELO EN DILI DE MÁS DE 10 MEDICAMENTOS.

En la regresión logística de DILI de más de 10 fármacos concomitantes vs. 10 o menos fármacos, se observó una probabilidad de desarrollar DILI en los que consumían más de 10 fármacos de 1,7 veces en los pacientes que consumían fármacos del grupo terapéuticos J (antiinfecciosos en general para uso sistémico), de 1,6 veces en los que usaron el subgrupo J01 (antibacterianos para uso sistémicos) y 3,2 veces con el uso de fármacos del subgrupo terapéutico L04 (agentes inmunosupresores), mientras que el riesgo de DILI en los consumidores de ≤ 10 fármacos se asoció con 2,4 veces el uso del grupo terapéutico B (sangre y órganos hematopoyéticos), 1,84 veces con el grupo terapéutico N (S. nervioso) y 2,56 veces con paracetamol. En los parámetros de laboratorio se observó la probabilidad de 1,9 veces de DILI en los que presentaba una creatinina basal alterada. El área bajo la curva más altas fue: comorbilidades, se pueden ver en el anexo 4- Tabla 11s de la regresión logística simple por co-medicación mayor o igual a 10 fármacos.

7.4. MODELO PREDICTIVO DE REGRESIONES LOGÍSTICAS PARSIMONIOSOS

Tras el cálculo de las curvas ROC simples, se realizó un modelo saturado que maximiza el área bajo la curva con el fin de encontrar curvas con mayor capacidad predictiva incluyendo o excluyendo las variables según su nivel de significancia. Para este modelo saturado no se pudo calcular el modelo de cronificación vs. no cronificación debido al bajo número de sucesos de algunos grupos.

Los resultados (tabla 20) se pueden resumir en los siguientes puntos:

- En cuanto a fenotipo de DILI: asociación del ALT máx. con el fenotipo hepatocelular y la FA Max y GGT basal con el colestásico/mixto.
- En el modelo de severidad de DILI: mayor severidad con BT y ALT máximas.
- En el modelo de DILI durante (DH) vs, causa hospitalización (CH): los grupos terapéuticos J y N presentaron riesgo mayor de DILI-DH, mientras que la ALT y BT máximas se asociaron a DILI-CH.
- En el modelo de DILI en consumidores de más de 4 fármacos vs. ≤ 4 fármacos: una creatinina máxima alta se asoció al consumo de más de 4 fármacos y el consumo de fármacos del grupo terapéutico N junto con una cifra de BT basal mayor se relacionaron más con DILI en el grupo de menos de 4 fármacos.
- En el modelo de consumidores más de 10 fármacos vs. ≤ 10 fármacos: El consumo de fármacos del grupo J y una creatinina basal elevada se asoció con el consumo de más de 10 fármacos y en los consumidores de menos de 10 fármacos se asoció con BT máxima más elevada.

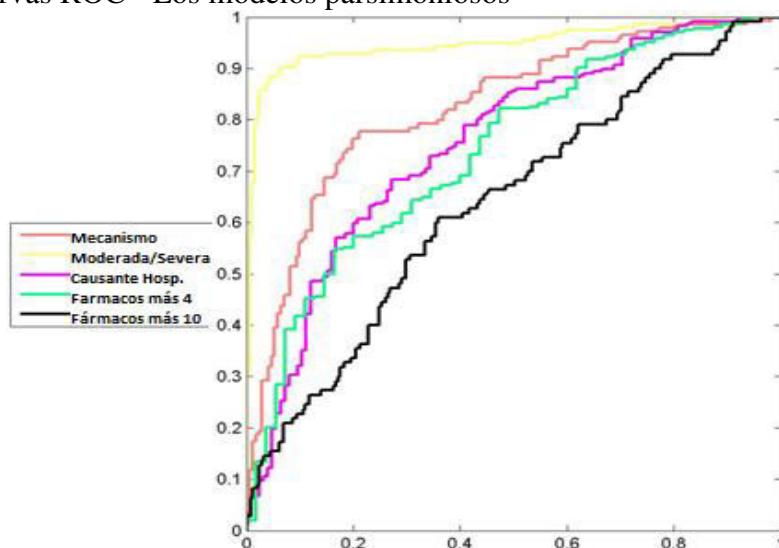
La figura 8 muestra la representación gráfica de las AUCs de los modelos parsimoniosos.

Tabla 20. Modelos parsimoniosos de regresión logística (variables explicativas, odds ratio e intervalo de confianza del 95%, área bajo la curva)

Variable	p-valor	OR (LL-UL)
(A) Tipo de DILI hepatocelular frente a colestásico/mixto		
Alt máx.	<0,001	1,069 (1,037-1,102)
FA máx.	<0,001	0,789 (0,702-0,887)
GGT basal	<0,001	0,673 (0,541-0,837)
AUC		0,825 (0,777-0,872)
(B) Severidad de DILI (Severo frente a moderado/leve)		
ALT máx.	<0,001	1,05 (1,023-1,078)
BT máx.	<0,001	4,146 (2,983-5,763)
AUC		0,949 (0,924-0,974)
(C) DILI que ocurre durante la hospitalización frente a que cause la hospitalización		
Grupo J	<0,001	2,652 (1,578-4,459)
Grupo N	0,007	2,331 (1,259-4,314)
Alt máx.	<0,001	0,963 (0,945-0,982)
BT máx.	<0,001	0,941 (0,911-0,973)
AUC		0,756 (0,711-0,8)
(D) DILI por > 4 fármacos frente a ≤ 4 fármacos		
Grupo N	0,012	0,448 (0,24-0,835)
Creat máx.	0,002	2,007 (1,279-3,149)
BT basal	0,05	0,744 (0,554-1)
AUC		0,739 (0,685-0,793)
(E) DILI por > 10 fármacos frente a ≤ 10 fármacos		
Grupo J	0,002	2,083 (1,307-3,32)
Creat basal	0,044	1,779 (1,015-3,119)
BT máx.	0,017	0,946 (0,904-0,99)
AUC		0,638 (0,582-0,694)

AUC, área bajo la curva; ALT, aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamyl transferasa; Creat, creatinina; Grupo J, antiinfecciosos para uso sistémico; Grupo N, nervioso central fármacos del sistema; LL, límite inferior del intervalo de confianza del 95%; OR: razón de posibilidades; BT, bilirrubina total; valor p, significación estadística; UL, límite superior del intervalo de confianza del 95%.

Figura 8. Curvas ROC - Los modelos parsimoniosos



7.5. VALIDACIÓN DEL PROGRAMA

La validación de estos modelos se realizó de forma individualizada cruzada con 4 y 5 grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (el anexo 4-

tabla12s). Para el modelo parsimonioso se usó la validación cruzada con la muestra dividida en 4,5 y 10 grupos, a partir de los modelos simples parsimonioso, de forma que se pudo comparar el área bajo la curva del modelo original vs. la media de las áreas bajo la curva obtenidas de los diferentes grupos de la validación cruzada (Tabla 21). En la figura 9 se puede ver la representación gráfica de las AUCs de las validaciones cruzadas. No se observó ninguna diferencia y por lo tanto estos modelos son totalmente reproducibles en cualquier otra población.

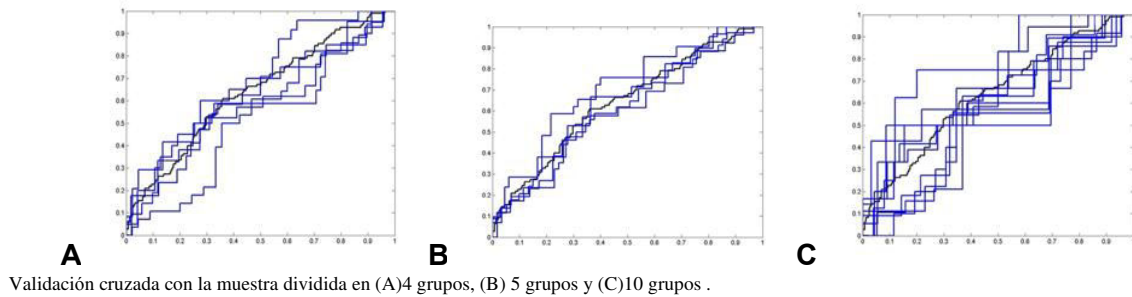
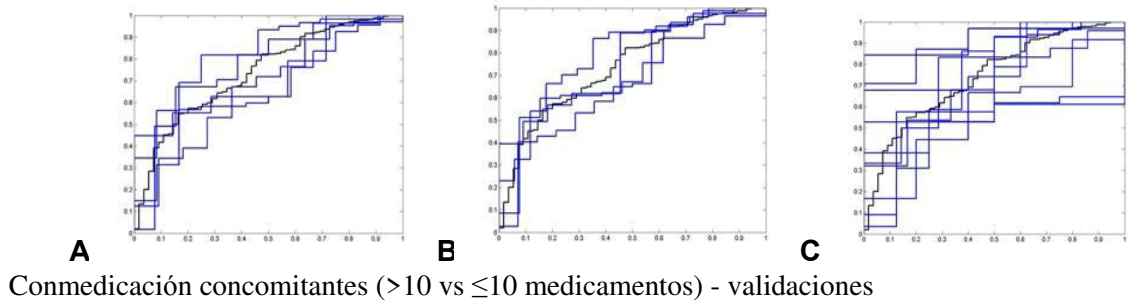
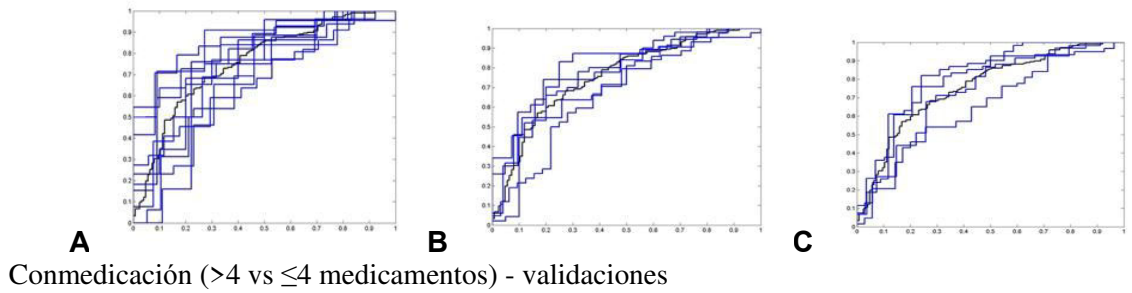
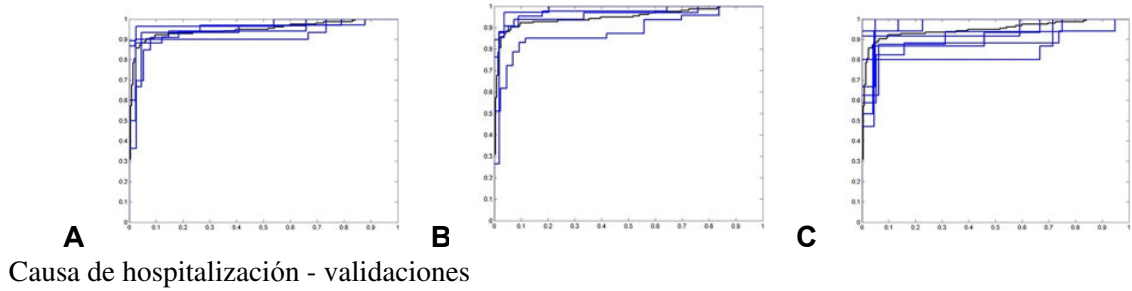
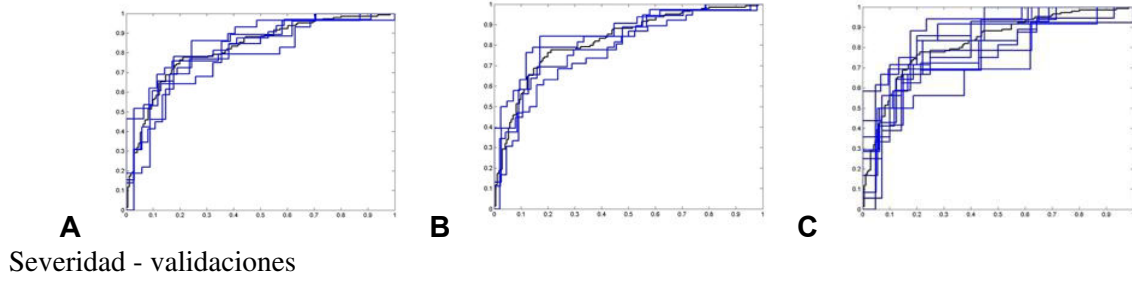
Tabla 21. Validación de los modelos saturados

Variable	Validación de modelos saturados							
	Modelo		validación 4 fold		validación 5 fold		validación 10 fold	
	AUC	(Lim.Inf. - Lim. Sup.)	AUC	P-valor	AUC	P-valor	AUC	P-valor
Hepatocelular	0,825	(0,777 - 0,872)	0,818	0,795	0,819	0,827	0,812	0,59
Moderada severa	0,949	(0,924 - 0,974)	0,95	0,924	0,947	0,906	0,946	0,828
Durante	0,756	(0,711 - 0,8)	0,747	0,715	0,754	0,928	0,754	0,945
Fármacos más 4	0,739	(0,685 - 0,793)	0,732	0,804	0,728	0,677	0,721	0,512
Fármacos más 10	0,638	(0,582 - 0,694)	0,638	0,98	0,601	0,194	0,612	0,358

Lim.Inf.- límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, 4-fold- 4-fold cross validation, 5-fold -5-fold cross validation, 10-fold-10-fold cross validation.

Figura 9. Curvas ROC del modelo saturado

Fenotipo Hepatoceleular vs. Colestásica/mixta – validaciones.



8. DISCUSION

8.1. DISCUSIÓN GENERAL: IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA

La implementación de un programa proactivo de farmacovigilancia (FV) en el servicio de geriatría del hospital U. de Getafe (HUG) ha contado con la asesoría y el apoyo del Hospital U. La Paz (HULP) donde ya se utilizaba como metodología de detección y diagnóstico de RAMs desde el año 2007. El estudio de Ramírez y cols (39) sobre el uso de este programa de señales de laboratorio, para identificar una RAM se debían revisar 16 HMeS y visitar personalmente a 5 pacientes para detectar una RAMG. Por esta razón, y al disponer solo de un farmacólogo clínico en el HUG, se decidió reducir la población diana a un solo servicio, con la colaboración de los médicos de hospitalización del servicio y el farmacólogo clínico, e ir ampliándose a medida que mejore la experiencia y se aumenta el personal. Se ha seleccionado la hepatitis por medicamentos (sus siglas en inglés DILI) por ser una de las RAM más común en la población geriátrica, diagnosticadas y notificadas por farmacólogos clínicos. Se creó para este trabajo una base de datos conjunta con las RAM del HUG y de HULP, de forma que se pudo obtener el tamaño muestral adecuado para describir y comparar las características de la DILI en mayores de 65 años.

Existen otros tres grupos de trabajo que han realizado programas de farmacovigilancia para la detección en tiempo real de DILI. Uno de estos programas, desarrollado en Islandia (67) realizó una base de datos de todas las prescripciones hospitalarias y ambulatorias a nivel nacional, que permitió la preselección de casos a quienes se les prescribieron fármacos causantes de DILI, seleccionando entre estos los que presentaban alteración de las pruebas hepáticas. A diferencia de nuestro programa, este estudio solo se basó en fármacos de riesgo, pudiendo presentar un sesgo de selección, ya que varios casos de fármacos poco frecuentes de hepatotoxicidad se pudieron omitir

de las bases de datos. En Francia, (66) el programa implementado se basó en la identificación clínica de los casos, realizando una detección subjetiva, a diferencia de nuestro estudio que se basa en valores precisos de pruebas de laboratorio. La detección subjetiva puede subestimar los casos de DILI asintomáticos o en fases tempranas, más aún teniendo en cuenta que la sintomatología en ancianos con DILI es diferente. (98) En el estudio de Delawer (111) se parte de notificaciones espontaneas ambulatorias de 41 gastroenterólogos, de modo que no incluyó casos de DILI durante la hospitalización y muy probablemente con gravedad mayor.

Además de estos tres estudios de referencia, hemos encontrado otros de reciente publicación. En el estudio de Alhaddad y cols (112) se realizó la identificación de los casos a partir de las pruebas alteradas de laboratorio durante las primeras las 48 horas de hospitalización en un periodo de un año, sin incluir datos de las consultas ambulatorias ni de los centros privados. Con diseño similar, se ha publicado el estudio de Kang y cols(113) en el que recogen los datos de 3 hospitales en un periodo de un año en Corea, seleccionando los sujetos que presentaron alteraciones en las pruebas hepáticas de laboratorio y posteriormente revisando las características epidemiológicas y códigos diagnósticos de las historias clínicas, pero que desafortunadamente, halló un gran número de valores perdidos en estos códigos diagnósticos y al igual que en nuestro estudio, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo no fueron establecidos por la falta de información en las historias clínicas y la infranotificación habitual que existe en los registros al alta. En estos dos estudios de Alhaddad y Kang (112,113) se tomó de referencia una prueba hepática normal al ingresar al hospital y un control a las 48 horas, lo que excluyó casos de DILI como causa de ingreso hospitalario o casos de DILI durante hospitalización después de las 48 horas de control. Esto no sucede con nuestro programa ya que la señal puede presentarse desde el primer momento en

urgencias, hasta cualquier momento prealta. Otra limitación encontrada en la mayoría de los estudios (114) fue que los investigadores no verificaron si los pacientes no detectados por el algoritmo, eran verdaderos negativos. Sin embargo, en nuestro estudio todas las pruebas de laboratorio entran al programa, por lo que, si algún valor no crea alarma inicialmente, se da la posibilidad de que la siguiente prueba de laboratorio sí la genere, pudiendo ser identificada. Otro problema de algunos programas es la falta de estandarización, con amplia variabilidad de las definiciones, metodología DILI, uso de códigos diagnósticos para identificar los DILI, ampliación de variables que conlleva un aumento del valor predictivo positivo, a expensas de un incremento en el trabajo y presentando en ocasiones alto grado de inexactitud en los códigos diagnósticos.

Durante los primeros años del proyecto se realizó la implementación del programa de señales de laboratorio (alertas que se generan desde todos los resultados alterados predefinidos que se envían a un farmacólogo clínico para su evaluación y seguimiento) en el HUG, un hospital de complejidad intermedia sin servicio de farmacología clínica, ni programa de farmacovigilancia y con probable infra-notificación (95% IC: 89 – 98%), acorde con la literatura científica. (33) Con la implementación del programa, el número de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) pasaron de cero a quince en 14 meses, demostrando que estos programas y herramientas informáticas de detección de RAMs mejoran los resultados en la clínica habitual y la seguridad del paciente.(39,115) La implementación demostró el impacto de mejora, ya que este tipo de farmacovigilancia proactiva integrada aumenta las notificaciones de RAMs, generando conciencia en la práctica clínica habitual y tratamiento integrado.(116) Tras la fase inicial de habituación e inicio de implementación del programa en el servicio de geriatría, el farmacólogo clínico y los facultativos se pudieron familiarizar con el sistema de trabajo del programa, por lo que consideramos

que la continuación del proyecto consolida su beneficio. El valor predictivo positivo de DILI de este programa utilizado fue 14,09%, dato probablemente relacionado con la baja prevalencia global de DILI, similar a la de otros estudios.(113) Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio incluye solo a pacientes mayores de 65 años y que el valor predictivo en toda la población puede variar. Además, hay que recordar que para estudios sucesivos de DILI se usaran los nuevos valores de pruebas de laboratorio de definición de DILI (81) lo que aumentará el valor predictivo.

Los resultados de este trabajo guardan relación con los publicados por el grupo de farmacovigilancia de HULP (39) en el aumento del número de notificaciones de RAMs, la experiencia adquirida y creación de una base de datos propia como avance para la farmacovigilancia en el servicio de geriatría del HUG. En total, el programa detectó en ambos centros 458 casos, y de cada caso se recogieron 106 variables para poder describir adecuadamente las DILI.

Las nuevas tecnologías repercuten de forma positiva en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los pacientes. En el caso concreto de la farmacovigilancia ayudan al farmacólogo clínico en la evaluación y notificación de RAMs, por medio en otros, de la identificación de las alarmas de laboratorio (ALS).(50) Existen otros programas de farmacovigilancia que utilizan la búsqueda retrospectiva, (34) recogiendo información que no tiene efecto en tiempo real sobre la práctica clínica habitual. Otra metodología consiste en la identificación de fármacos hepatotóxicos y, a partir de estos analizar los datos de laboratorio, (34,67) pero este método presenta sesgo de selección, ya que se excluyen fármacos que, aunque de forma menos frecuente, también podrían causar hepatotoxicidad. En otros programas, la detección de RAM se realiza por la búsqueda de los códigos de texto, lo que mejora el rendimiento de los algoritmos de búsqueda. (117,118) Sin embargo, al usar este método nos encontramos con un subregistro por

parte del personal sanitario, con información omitida e imprecisa que limita la identificación de texto impidiendo una adecuada recogida de datos. (113) Una revisión sistemática/ metaanálisis del año 2018 (114) comparó estudios de detección de DILI a través de los registros sanitarios, y concluyó que algunas características utilizadas en nuestro estudio, como la definición coherente de DILI por el fenotipo internacional,(81) la causalidad de RUCAM y la adecuada especificación de los datos de laboratorio, eran importantes para un buen modelo de programa.

Nuestro trabajo demuestra la efectividad de este sistema de farmacovigilancia, el cual es fácilmente aplicable a cualquier centro y población, de gran utilidad para la detección proactiva simple y fácil de notificación de RAMs, (50) comparado con la notificación espontánea de los clínicos. Además, si nos centramos en las poblaciones vulnerables, (119) podríamos obtener mayor beneficio para los pacientes, detectando la causa precozmente, disminuyendo tiempos de hospitalización, morbilidades y gastos en salud. (39)

8.2. DISCUSIÓN ESPECÍFICA

8.2.1. INCIDENCIA DE DILI Y PROLONGACIÓN DE LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA

Nuestro estudio se ha basado en poblaciones de 2 hospitales que no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas, (Anexo 4 -tabla 1s) salvo en edad ($p=0,0001$), debido a que en el HUG el servicio incluido es el de geriatría, donde la edad promedio era más elevada, mientras que en HULP se incluyen pacientes de todos los servicios > 65años, por lo que la media de edad fue más baja (84,1 vs. 76,4 años) y en la prolongación de hospitalización ($p=0,0002$), debido a que en el HUG solo hubo un servicio con sus medias de estancia en el periodo del estudio, mientras que en HULP tuvo diferentes servicios clínicos y quirúrgicos de hospitalización incluidos, que

presentaron medias de estancias muy variables (desde 2,5 a 17,2 días), siendo mayor en la HULP (-0,9 vs. 14,7). El resto de las características no presentaron diferencias significativas, por lo que la muestra de 458 casos es representativa y homogénea para el análisis descriptivo de ambos centros.

La proporción de RAMs notificadas tras nuestra primera fase (15,9%) fue muy similar a otros estudios previos de implementación de programas de farmacovigilancia, (39,66,95,120) y que igual que en este estudio, los autores concluyeron la importancia de la implementación de este tipo de programas. El objetivo principal de este estudio fue la implementación y uso del programa por señales en un servicio de Geriátrica, y a pesar de que en este proyecto realizamos sesiones educativas, estas sesiones fueron puntuales y dispersas, no siendo regulares como en otros sistemas de farmacovigilancia, en los que la difusión semanal de las RAM y la retroalimentación eran partes importantes del programa, se centro en la educación e incentivos frecuentes por la notificación de casos sospechosos. (121)

Existen datos muy limitados sobre la incidencia de DILI en la población anciana. La incidencia anual de DILI se ha estimado entre 2,7 y 19,1 casos por cada 100.000 adultos. (66,67,111) La incidencia de DILI en pacientes mayores de 65 años en nuestra cohorte fue de 37,9 (IC 95, 26,9-51,0) casos por 100.000 habitantes. La edad avanzada parece ser un factor de riesgo de DILI, en un estudio islandés de 2 años de seguimiento la incidencia estandarizada por edad aumentó de 9 por 100.000 personas en el grupo de 15 a 29 años a 41 por 100.000 personas en el grupo de 80 años o más.(67) Al analizar los informes de DILI al sistema de base de datos VigiBase de la OMS, también se observa una mayor frecuencia en personas mayores, ya que el 62% de los eventos de lesión hepática notificados se produjeron en adultos de 18 a 64 años y el 32% en pacientes de 65 años o más.(122) Al calcular las incidencias únicamente del servicio de

geriatría de ambos centros, la edad de los pacientes con DILI más elevada, la incidencia de DILI fue la más alta 73,49/10000 vs. 79,17/10000 hospitalizaciones.

Como era de esperar, las DILI intrahospitalarias fueron las más frecuentes (69%) en nuestro estudio (tabla 13). Un estudio que utilizó una base de datos suiza de pacientes hospitalizados encontró que 1 de cada 100 pacientes desarrollaron DILI durante hospitalización. (65) Un estudio colombiano unicéntrico, prospectivo de un año de duración, informó que, entre los pacientes hospitalizados con pruebas hepáticas elevadas, la frecuencia de DILI fue del 6%. (123) Los pacientes hospitalizados son monitorizados de forma regular para detectar síntomas y mediante pruebas de laboratorio, mientras que los pacientes ambulatorios que causan hospitalización por DILI podrían presentar una función hepática anormal durante semanas resultando inadvertida hasta que ingresan en un hospital. Probablemente por este motivo en nuestro estudio se observó una mayor gravedad y peor resultado en DILI que causan hospitalización.

Al comparar DILI por servicio hospitalario (tabla 7), el servicio de Medicina Interna tuvo el mayor número de pacientes, seguido de Traumatología, Neumología y Hematología, de casos de DILI que se presentaron durante la hospitalización, posiblemente por la frecuencia de fármacos hepatotóxicos prescritos en estos servicios. Los DILI causantes de hospitalización se encontraron con mayor frecuencia en el servicio de Digestivo, en concordancia con el estudio De Valle, (124) probablemente por la especialización en enfermedad hepática y porque los pacientes suelen ser ingresados directamente desde el servicio de urgencias. Desafortunadamente, las publicaciones en las que se incluyen pacientes hospitalizados no se aluden a la estancia media hospitalaria ni a la prolongación de esta debido a DILI. (65,66)

Bjornsson y col (125) encontraron una baja incidencia de DILI durante la hospitalización en comparación con este estudio (18% vs. 69% en este estudio) y una media de hospitalización de 5 días (+/-3 días), mientras que en nuestro estudio (apartado 7.2.1 de resultados) la media de hospitalización fue de 14 días (DE 24,11 días). En nuestro estudio el aumento de estancia media fue sobre todo en el fenotipo colestásico/mixto (tabla 12), que podría estar justificado por la gravedad de los casos, ya que también se observó mayor prolongación del tiempo de estancia media en los casos moderados/graves (Anexo 4.tabla 2s) y en las DILI producidas durante la hospitalización (tabla 13), resultando hasta casi 3 veces más los días de prolongación de estancia con respecto a las DILI que causan hospitalización. Este hallazgo podría estar relacionado con la cascada de prescripción (126) hasta que se llega al diagnóstico acertado. La ausencia de antecedente de RAM previa también se asoció a la prolongación de la estancia, hallazgo que podría estar en relación con una mayor latencia diagnóstica en ausencia de antecedentes de RAM y a no considerarse como probable opción diagnóstica.

8.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS DILI

La edad media de la población (tabla 9) incluida en nuestro estudio fue de 76,6 años, superior a la de otros estudios publicados. (96,97,100) Este dato constituye un factor relevante debido a los cambios relacionados con la edad en la composición corporal y, por tanto, en farmacocinética, lo que podría estar asociado a un mayor riesgo e incidencia. Los ancianos tienen un mayor volumen de distribución de fármacos liposolubles debido al aumento de grasa corporal que se puede traducir en un incremento de la vida media de estos fármacos, mientras que presentan una mayor concentración de fármacos hidrosolubles debido a un menor contenido corporal de agua y una disminución de los niveles de albúmina sérica (95,96) De acuerdo con estos

cambios en la farmacocinética en ancianos, nuestro estudio encontró que los niveles bajos de albúmina se asociaron con mayor edad, mayor gravedad y muerte por DILI (tabla 9).

Varios estudios no han establecido un incremento de RAM relacionado con la edad (69,100,122,127), aunque existen varias guías que describen (71,128) este riesgo aumentado. Uno de los estudios que relacionan el riesgo de RAMs con la edad es el de Björnsson y cols (67) en una cohorte prospectiva con 96 casos de DILI encontraron una mayor incidencia asociada a la edad.

Relacionado con los mayores de 75 años también observamos mayor proporción de mujeres, menor peso y talla, menores valores de albúmina, mayor comorbilidad, más medicación concomitante y menor prevalencia de hábitos tóxicos. Sin embargo, no se asoció mayor severidad, ni peor desenlace (recuperación/ trasplante/ muerte/ secuela/ muerte por otra causa), y al igual que en el estudio de Meier y cols.(65) no hubo diferencias en fenotipo ni severidad categorizados por edad. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sexo (tabla 9), al igual que otros estudios(65,67,68,100,120). Sin embargo otros estudios han encontrado mayor frecuencia de DILI en mujeres.(66,95,98,120,124,129) Alguna de las posibles explicaciones de la mayor frecuencia en mujeres han sido la menopausia, (66) y la tendencia a mayor uso general de medicamentos en las mujeres a mayor edad.(70,100) Sin embargo, en nuestro estudio la polifarmacia (tabla 19) y no se asoció al sexo, ni a ningún fenotipo, severidad o desenlace de la DILI, en concordancia con los resultados descritos en la literatura científica.(65)

En nuestro estudio se observó (tabla 9) que la edad en las mujeres fue mayor que la de los hombres (77,7 vs. 75,3 años, $p=0,005$), y aunque no se observó diferencia en el número total de fármacos, sí se observó menor severidad y mejor desenlace en las

mujeres, a diferencia de otros estudios.(70,100) En un estudio publicado por Yang y cols (68) se observó un aumento de riesgo de DILI en hombres relacionado con mayor tasa de hábitos tóxicos, en concordancia con los resultados de nuestro estudio donde observamos mayor frecuencia de hábito tabáquico (14,69% vs. 4,86%, $p < 0,001$) y alcohólico (20,85% vs. 3,64%, $p < 0,001$) en los hombres. La edad y el consumo de alcohol son factores de riesgo bien establecidos para DILI. (81,88) En varios estudios descriptivos de DILI, (65,70,130,131) se excluyeron los casos de alcoholismo o hepatopatía previa y en el análisis no se hizo referencia a las comorbilidades. En el estudio de Lucena y cols (100) la distribución de los casos de DILI por edad y sexo no mostró diferencias en cuanto al hábito alcohólico. Chalasani y cols. (93) no determinaron el consumo de alcohol como un factor de riesgo excepto en casos con determinados medicamentos (flufloxacina y metotrexato), diabetes mellitus y sobrepeso.(132,133)

Las enfermedades crónicas no transmisibles comunes que se asocian a polifarmacia en los ancianos son una de las principales razones del aumento en la tasa de RAMs en esta población.(134,135) En un estudio de casos y controles de la base de datos de investigación de práctica general del Reino Unido, el riesgo de desarrollar DILI se multiplicó por seis cuando se combinaban dos o más fármacos hepatotóxicos.(136) En nuestro estudio, la proporción de HTA, DM y DL (tabla 14) fue menor a la de Björnsson y cols, (67) y observamos que no había diferencia en cuanto al sexo, pero sí en cuanto a la edad siendo estas tres comorbilidades más frecuentes en mayores de 75 años, asociando un mayor consumo de medicamentos concomitantes y polifarmacia, pero sin diferencias significativas en cuanto a la severidad o el desenlace.

En cuanto a los antecedentes de hepatopatía (tabla 14), la enfermedad hepática preexistente se asoció con una mayor gravedad de DILI severidad (grave 11%,

moderada 13% y leve 6,7%; $p=0,041$) y peor desenlace, resultado que coincide con el estudio Prospectivo DILIN. (127) Al igual que algunos autores, no encontramos relación entre la hepatopatía previa y el mayor riesgo de desarrollar DILI durante la hospitalización. (97, (68,137)

El fenotipo DILI (Tabla 8) predominante fue hepatocelular (53,29%), seguido de colestásico (27,85%) y mixto (18,86%). El 1,53% de las DILI se cronificaron mientras que el 87,11% se recuperó, 3,27% fueron mortales y el 0,66% dejaron algún tipo de secuelas. Solo el 35,96% de los casos de DILI fueron registrados en el informe de alta. Algunos estudios previos, al igual que en el nuestro, han identificado que el fenotipo predominante de DILI es el hepatocelular, (65,66,95,120,124,130,138) mientras que otros presentan resultados más variados respecto al fenotipo, (67,69,70,98,139) predominando el fenotipo colestásico que además se asoció con la edad avanzada.

En nuestro estudio no se han observado diferencias de fenotipo y severidad asociado a la edad (mayores vs. menores de 75 años) (tabla 9).

En la literatura científica se ha asociado la colestasis al sexo masculino (100,124), hallazgo no observado en nuestro estudio al evaluar la diferencia de fenotipo del DILI por sexo (Tabla 12), siendo nuestro resultado similar al de otros autores (65). En el estudio de De Valle y cols (124) razonaron que la mayor frecuencia del fenotipo colestásico se debe al tipo de medicamentos de consumo con mayor frecuencia según el grupo de edad, pero en nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre fenotipo DILI con los medicamentos, grupos o subgrupos.

El artículo de Lucena y cols, (100) valoró la influencia de la edad y el sexo, observando que la edad avanzada es un predictor del tipo colestasis asociado al sexo masculino, independientemente del tipo de fármaco, hallazgo no identificado en el estudio de Ibáñez y cols, (69) y en nuestro estudio al comparar el tipo de DILI con mayor o menor

de 75 años no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el fenotipo (tabla 9). Sin embargo, en cuanto a este resultado, debe tenerse en cuenta el razonamiento previo de que el fenotipo colestásico es más frecuente en hombres y en nuestro estudio en el grupo de mayores de 75 años predominó el sexo femenino (tabla 9).

En nuestro estudio, el fenotipo colestásico/mixto (tabla 12) se asoció a una mayor prolongación de la estancia hospitalaria, sin diferencias significativas en la causalidad y desenlace de DILI. Otra asociación encontrada en nuestro estudio al comparar fenotipo y severidad fue una mayor frecuencia de casos leves en DILI hepatocelular, al contrario de la literatura donde el fenotipo hepatocelular se asoció con peor desenlace y mayor severidad. (66,69,70,127) Mientras que otros estudios(125,127,140) han concluido que el patrón hepatocelular es más grave que el colestásico, y que el daño colestásico es más propenso a evolucionar a hepatopatía crónica, este hallazgo no se observa en nuestro estudio (Tabla 12), donde la cronificación es muy baja y similar en ambos fenotipos 0,82 vs. 1,88 respectivamente ($p=0,565$), siendo similar a otros estudios.(120) En un artículo publicado por Meier y cols. (65) se asoció el fenotipo colestásico con amoxicilina/clavulánico, concordante con los resultados de nuestro estudio (tabla 16) donde el fenotipo colestásico fue en el 33,33% de los casos causado por amoxicilina/clavulánico.

Nuestro estudio (Anexo 4.Tabla 2s) se ha basado en el índice de severidad del Grupo de Trabajo Internacional de Expertos (81) y se observó que la mayoría de los casos tuvieron severidad leve (65,07%), resultados acordes con estudios previos (65,67,100,131). También, como dijimos en el apartado anterior con respecto al fenotipo (tabla 12), observamos la asociación de severidad leve con patrón hepatocelular (71,60%) y moderada con patrón colestásico (29,11%). Al igual que en

otros estudios (124,127) encontramos que el fenotipo mixto presentó menor severidad y menor tendencia a la cronicidad (Anexo 4.tabla 2s).

En múltiples estudios se ha asociado la bilirrubina, pruebas de coagulación alteradas e hipoalbuminemia con la evaluación de la gravedad (80,81,93), hallazgos que confirmamos en nuestro estudio (Tabla 3s), identificando también la elevación de LDH y GGT. Sin embargo, las pruebas de laboratorio por sí solas no son suficientes para reflejar la gravedad de una lesión hepática, ya que, al asociarlas a síntomas, la severidad aumenta.(70,81,127,141) En este estudio, la severidad fatal fue de un 3,27% (Tabla 8) similar con otros datos publicados (67,131) pero muy inferior a la encontrada en otros estudios. (120,127) Estas diferencias se pueden explicar por los diferentes diseños, el rango de tiempo de seguimiento, así como un tamaño muestral insuficiente en algunos estudios para extrapolar la mortalidad.(66,124,139)

En nuestro estudio las DILI de severidad leve fueron más frecuentes en las DILI producidas durante la hospitalización (Anexo 4.Tabla 2s), además de presentar una causalidad más precisa y mejor desenlace, similar a los resultados observados en el artículo de Douros y col(131). Esto se puede justificar porque los casos están más controlados regularmente en dosis y síntomas, y adicionalmente, la retirada de los fármacos sospechosos y seguimiento por datos de laboratorio probablemente redujo la gravedad. En los casos de las DILI causante de hospitalización los casos llegan más evolucionados y las decisiones médicas son más lentas mientras que se realiza el juicio diagnóstico por lo que se asocian a una mayor severidad y peor desenlace.

La bilirrubina constituye un marcador bioquímico tanto en fenotipo hepatocelular como colestásico, sin embargo, en nuestro estudio presentó mayor elevación en el fenotipo colestásico/mixto (tabla 12). Este hallazgo podría estar justificado porque además se asoció al sexo masculino (tabla 9). No obstante, a pesar de que fue más frecuente el

fenotipo colestásico/mixto en hombres, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta diferencia de bilirrubina en el fenotipo hepatocelular se explicaría porque su elevación va con retraso respecto a la elevación de la ALT (retraso de hasta cuatro semanas), y las bilirrubinas recogidas en este estudio corresponden al momento de la señal y no al pico máximo esperado a la cuarta semana. (142) En cuanto a la asociación que hay con la mortalidad (Anexo 4. Tabla 3s), este resultado es consistente con la literatura científica y la clasificación internacional de DILI. (81)

La LDH es una enzima citoplasmática presente en los tejidos del cuerpo con una forma de isoenzima predominante en el hígado, que, a pesar de tener muy poca sensibilidad y especificidad, al elevarse junto con la ALT se asocia a hepatotoxicidad y lesiones isquémicas. En este estudio se encontraron mayores picos en el fenotipo hepatocelular (tabla 12), y además se observó una relación entre la LDH y las DILI con dos características predominantes: causantes de hospitalización y mayor mortalidad (tabla 13-3s). También pudimos observar mayores valores máximos de la LDH en los casos con RUCAM altamente probable y mayor recogida de la RAM en el informe de alta, asociados a la mayor gravedad (Anexo 4. Tabla 2s y 4s). La LDH también se asoció a mayor cantidad de casos con antecedentes de RAM previa, por lo que podría ser un predictor de DILI.

Dentro de la valoración de la capacidad de biosíntesis del hígado, incluimos en nuestro estudio los niveles plasmáticos de albúmina y el tiempo de protrombina. La concentración de albúmina en suero refleja la velocidad de síntesis/degradación y el volumen de distribución, y en este estudio, los niveles bajos se asociaron con mayor edad, mayor severidad y muerte por DILI y por otras causas, asociándose también la ACTP alterada al desenlace de mortalidad (Anexo 4. Tabla 3s). A pesar de todo esto, la albúmina al igual que la alteración de los factores de coagulación y la LDH, por sí solas

no son predictores de riesgo de DILI, (143) pero al asociarse a alteraciones de las algunas pruebas hepáticas predictoras de DILI, sí confirman desórdenes de biosíntesis o desórdenes crónicos hepáticos, y la caída en sus valores se asocia a mayor severidad (144) por insuficiencia hepática inminente. En nuestro estudio, la presencia de albúmina baja (tabla 3s) se asoció con mayor severidad grave/fatal vs leve (3,01 vs. 3,28, $p=0,012$).

En nuestro estudio también registramos los valores de eosinófilos, creatinina y pH. En la literatura científica la eosinofilia no se ha asociado al DILI inmunomediado, y sin embargo los casos del síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos sí pueden involucrar hasta 60-100% de los casos a hepatitis por medicamentos, asociando alta mortalidad. No obstante, en nuestro estudio no se asoció a mayor mortalidad, o severidad o ningún fenotipo de DILI, pero sí obtuvimos valores elevados de eosinófilos en los casos sin antecedentes de RAM o hepatopatía (tabla 8), y en los sujetos con dislipemia (tabla 14). Por otro lado, aunque la creatinina elevada se ha asociado a peor pronóstico, (145) en nuestro estudio no se observaron diferencias con respecto a severidad o desenlace. También se ha descrito una asociación mayor de creatinina con el fenotipo tipo colestásico, (146) asociación que no encontramos en nuestro estudio. En cuanto a los niveles de pH, observamos niveles de pH ácido en los casos de DILI hepatocelular, mayor severidad y en diabéticos (tablas 12,14,2s), posiblemente debido a la relación existente entre diabetes y el síndrome metabólico con el hígado graso no alcohólico asociado a fármacos y su relación con la acidosis láctica.(147)

En cuanto a cronicidad (tabla 3s), la literatura científica previa asocia con frecuencia la edad avanzada con anormalidades persistentes/crónicas debido a una disminución en las funciones de reparación de tejidos a medida que el cuerpo envejece. (148,149) Bagheri

y cols (139) evaluaron 13 casos de DILI y midieron los tiempos en la normalización de las pruebas hepáticas, los casos que continuaban con anormalidades en las pruebas hepáticas se catalogaron como cronificación, al comparar con nuestro estudio la proporción de cronificación fue menor, de 1,53% vs. 7% a la encontrada por Bagheri.(139) Sin embargo, nuestros resultados están en línea con los del estudio de Bjornsson y Davidsdottir(125) que realizaron un seguimiento prolongado (13 años) de los pacientes hospitalizados, la mayoría con pruebas hepáticas que normalizaron durante el seguimiento, permaneciendo libres de morbilidad hepática, y presentando una tasa de cronificación similar a la de nuestro estudio (1,2% vs. 1,53% respectivamente). En este mismo estudio (125) debido al extenso seguimiento, se pudo describir que el uso crónico de medicamentos hepatotóxicos aumenta el riesgo de daño crónico vs. recuperación expresado en días necesarios para recuperación (135 +/- 31 días vs. 53 +/- 3 días; $p < 0,0001$), datos concordantes con nuestro estudio.

En cuanto a la baja tasa de DILI registrada e hipertransaminasemia en los informes de alta clínica, existen numerosos estudios (50,65,124,130,139) que demuestran una alta tasa de subestimación en las RAM por notificación espontánea, estrechamente relacionada con los hallazgos de nuestro estudio (Anexo 4.Tabla 4s) (35,96 y 57,89%, respectivamente). En un estudio poblacional francés publicado por Sgro y cols, (66) el número de eventos hepáticos fue 16 veces mayor que el número de reportes espontáneos a las autoridades francesas. Se observó que la tasa registrada dependía de la gravedad y las características del DILI, con un registro más frecuente en casos graves y para patrones colestáticos. El estudio de Meier y cols. contó con médicos del servicio de Farmacología Clínica, quienes discutían la mayoría de los casos con el médico responsable del paciente. Este enfoque condujo a un aumento en la tasa registrada de DILI en los informes clínicos de alta, no obstante, si se hubiera realizado un análisis

retrospectivo solo de los informes de alta, se habrían perdido entre el 60 y el 70% de los casos (65) y por tanto si un paciente reingresara, el nuevo médico responsable no tendría la información referente a la RAM en una mayoría de casos.

Cabe resaltar que en nuestro estudio las alteraciones de las pruebas hepáticas sí tuvieron mayor registro en los informes de alta (58%), pero la recogida de la RAM tuvo un registro menor (36%), hallazgo que podría ser debido a que algunos facultativos asocian la RAM con mala praxis o con error de prescripción y no como un evento dependiente del fármaco, de forma que lo omiten en su informe de alta.

8.2.3. MEDICACIÓN SOSPECHOSA.

La causalidad se estableció mediante el método RUCAM, que es el método estandarizado más frecuentemente utilizado y objetivo (82,150). La causalidad predominante fue altamente probable (55,24%) y la severidad más frecuente fue leve (65,06%), seguida de moderada (23,79%) y grave/fatal (11,13%). Sin embargo en este estudio, debido a las fechas de la fase prospectiva, el RUCAM empleado fue el definido en 1993 y no el actualizado, implementado desde 2016 (88,151), con la especificación de los gramos de consumo de alcohol, la elevación de la edad de riesgo de 50 a 55 años, los biomarcadores del virus de la hepatitis E (VHE) y el manejo simplificado de elementos para reducir la variabilidad entre observadores.(87) Se espera utilizar el método RUCAM actualizado para futuros seguimientos prospectivos, como ya se está haciendo en el HULP.

Se han establecido numerosos registros de DILI a nivel nacional e internacional en España, Estados Unidos, Europa, Latinoamérica, Japón y China entre otros países, que recopilan los agentes implicados más frecuentes (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, 2019).(152) Meier y cols. (65) observaron que en el 10% de los casos de DILI se identificaron erróneamente los medicamentos causantes

de DILI, generando la retirada innecesaria de medicamentos esenciales. En nuestro estudio todos los casos eran valorados en tiempo real por un farmacólogo clínico con lo que la identificación errónea es poco probable.

En nuestro estudio, los 5 fármacos principales causantes de DILI (tabla 15) en orden descendente fueron paracetamol, amoxicilina-clavulánico, atorvastatina, cefazolina y levofloxacino. A excepción de los medicamentos no indicados para pacientes adultos mayores, nuestros resultados fueron similares a los demostrados por Teschke en una amplia base de datos DILI. (64) En este estudio, el paracetamol fue el fármaco culpable del 11% (50/458) de los casos de DILI, y un caso con resultado de muerte. Debido a esto, en 2018 se implementó una recomendación de dosis máxima de paracetamol para ancianos de 3 g por día (previamente 4 g diarios), logrando una reducción del 80% de DILI relacionado con paracetamol un año después (datos no mostrados). Los cambios relacionados con el envejecimiento en el flujo sanguíneo y la masa del hígado pueden aumentar la exposición al paracetamol y causar una lesión hepática con paracetamol administrado en dosis terapéuticas. (96) Al analizar la incidencia de DILI respecto a los diferentes medicamentos sospechosos, se observó una mayor prolongación en días de la estancia hospitalaria en los casos con meropenem y se asoció a fenotipo colestásico 47,06%, similar a los datos del estudio Livertox (153) donde además encontraron que meropenem es una causa común de elevaciones transitorias leves de la aminotransferasa notificado en el 1 a 6% de los casos.

Entre los grupos terapéuticos ATC (tabla 16) el más frecuente fue el grupo J (Antiinfecciosos en general para uso sistémico - 34,5%), N (sistema nervioso - 20,8%) y C (Sistema cardiovascular - 13,4%); y en cuanto a los subgrupos ATC (tabla 17) predominó el J01 (Antibacterianos para uso sistémico -40%), N02 (Analgésicos - 16,6%), C10 (Agentes que reducen los lípidos séricos - 10,5%) y L01 (Agentes

antineoplásicos - 7,6%). Los antimicrobianos (principalmente amoxicilina / clavulánico) son los agentes más frecuentemente involucrados en DILI como se informa en el Registro Español de DILI. (70) Sin embargo, la cantidad de fármacos consumidos aumenta con la edad y, por lo tanto, habrá un aumento paralelo en la incidencia de DILI. (65)

También fue posible calcular la incidencia de DILI por fármaco consumido durante la hospitalización, que fue mayor para piperacilina-tazobactam (66,96 / 10.000 DDD), meropenem (56,6 / 10.000 DDD) y atorvastatina (37,05 / 10.000 DDD). En el estudio de Kang y cols. (113) los autores proporcionaron la tasa de incidencia por 1.000 pacientes prescritos con respecto a piperacilina-tazobactam y meropenem (3,2 y 2,6, respectivamente). Sin embargo, la tasa de incidencia proporcionada por Kang y cols. fue para toda la población, que difiere de las tasas de nuestro estudio calculado solo para los mayores de 65 años. La incidencia del uso de atorvastatina en LiverTox (Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales) (154) fue muy similar a la de nuestro estudio (1: 3.000-1: 5.000).

En un estudio realizado por Sgro y cols. en Francia durante un período de 3 años, los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron los AINE, los agentes antiinfecciosos, psicotrópicos e hipolipidémicos. (66) En Islandia, un período de estudio de 2 años, amoxicilina/clavulánico, diclofenaco y azatioprina fueron los agentes causales más frecuentes. (67) Más recientemente, en EE. UU., se ha publicado un estudio de 3 años de seguimiento en el que aparecen los antibióticos y los suplementos dietéticos / herbales como los grupos de fármacos causales más frecuentes. (111) Otros estudios han explorado los grupos de fármacos causantes de los casos de DILI intrahospitalarios, siendo antiinfecciosos de uso sistémico, anticonvulsivos o antineoplásicos los fármacos implicados con mayor frecuencia. (65,96) Los

antimicrobianos y los fármacos para el aparato cardiovascular estuvieron implicados con mayor frecuencia en la hepatotoxicidad en la población anciana en el Registro DILI español y en la Red de Lesiones Hepáticas Inducidas por Fármacos (DILIN) de EE.UU. (100,128) En este sentido, los antiinfecciosos de uso sistémico, los fármacos para el sistema nervioso central y los fármacos para el sistema cardiovascular resultaron ser los grupos terapéuticos más frecuentemente asociados a los casos de DILI, tanto DILI con resultado de hospitalización como DILI intrahospitalario.

En cuanto a estudios que relacionan fármacos causantes de DILI con hábitos tóxicos y comorbilidad podemos encontrar el de Zimmerman (155) que describió el alcohol como un factor de riesgo para casos en tratamiento con isoniazida, metotrexato y halotano. En nuestro estudio el alcoholismo (tabla 15) fue relevante en la hepatitis por meropenem (17,65%), atorvastatina (13,51%), seguido de levofloxacino (14,29%) y amoxicilina / clavulánico (9,52%). En otros artículos sobre DILI por tamoxifeno y metotrexato en sujetos con sobrepeso/obesidad (156), se asoció con dislipemia e hipertensión (132,157), mientras que en nuestro estudio solo 14 casos consumían estos dos medicamentos, de ellos 10 (71,42%) eran hipertensos y 6 (42,85%) dislipémicos, siendo la media de IMC de 26,53 (+/- 4,84). En otros estudios se ha asociado una mayor incidencia de hepatitis crónica y el uso de anti-VIH y anti-Tuberculosos (158,159), sin embargo este subgrupo terapéutico no es frecuente en nuestro grupo de edad y ninguno de los 7 casos de hepatitis crónica de nuestro trabajo tomaba estos medicamentos.

En un estudio español publicado por Andrade y cols. (70) se demostró que las hierbas medicinales ocupaban el noveno lugar en frecuencia de DILI, de igual manera a otros estudios (67,78) que refirieron que los productos herbales representaban aproximadamente el 16% de la DILI. En nuestro estudio, hallamos solo 1 (0,2%) caso de DILI por productos herbales, posiblemente por el bajo uso de estos productos en

nuestra población, lo que concuerda con la edad media de uso descrito, entre 30 - 50 años (100).

La media de número de fármacos concomitantes de los sujetos de nuestro estudio fue de 8,65 en el periodo de tiempo del estudio, algo más elevada que la media a nivel mundial (5,3 fármacos), hallazgo que estaría relacionado con que la mayoría de estos casos se dieron durante la hospitalización y muchos de los sujetos tenían prescrita una considerable cantidad de medicación para tratar la causa aguda de hospitalización. La mayoría de estudios (39,66,67,124,127,130,136) presentan datos concordantes con los resultados obtenidos en nuestro trabajo respecto al grupo de antiinfecciosos como el grupo de fármacos más frecuentemente relacionado con DILI. En el estudio de Stine y cols. (101) se describe que la hepatotoxicidad en los ancianos parece estar más asociada a la exposición a los medicamentos, a la polifarmacia y las interacciones entre medicamentos. Podemos observar que en el estudio de De valle y cols (124) también los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) estaban frecuentemente relacionados con DILI, medicamentos que por otro lado son poco recomendados en la práctica clínica habitual en geriatría. En el estudio de sujetos ambulatorios de Sgro y cols. (66) los antiinfecciosos fueron seguidos de los psicotrópicos, hipolipemiantes y AINES, similar a nuestro estudio al comparar por grupos y subgrupos ATC. En el estudio de Chalasani (127) se vio una relación de la nitrofurantoína a largo plazo con DILI. De los 458 casos incluidos en nuestro estudio ninguno tuvo como sospecha la nitrofurantoína, así que no pudimos contrastar esta información, si bien es un antibiótico poco empleado en nuestro ámbito debido a sus restricciones de uso exclusivo en cistitis agudas y limitado a 7 días. (160) En el estudio de Bjornsson (125) los antiinfecciosos se siguieron del diclofenaco, azatriopina e infliximab, medicamentos poco frecuentes en nuestra población de estudio; sin embargo, el paracetamol/acetaminofén fue excluido del estudio por ser muy

frecuente en las DILI, tal y como demuestran los resultados de los datos de nuestro estudio. En otros trabajos (65,101) los medicamentos más frecuentes fueron los tuberculostáticos y antineoplásicos, justificado por las lesiones hepáticas basales relacionadas con el tipo de enfermedades de estos pacientes. A pesar de que muchos estudios confirman que la amoxicilina/clavulánico es un medicamento frecuentemente sospechoso de DILI, no se asocia a mayor severidad, (67,161) datos concordantes con nuestro estudio, siendo además el fármaco más común en los eventos de reexposición. (162) Lamentablemente debido a que la información de la RAM en el informe de alta es poco frecuente por falta de registro, no podemos valorar si es más o menos común en los eventos de reexposición.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, nuestro estudio encontró valores coherentes con la escala del consejo para organización internacional de ciencias médicas y la ley de Hy, (88,141) Además, estas pruebas hepáticas continúan siendo un pilar fundamental de este programa, ya que son indispensables para detectar las señales y clasificar el daño hepático en las DILI. Sin embargo, como hemos dicho previamente, las pruebas de sangre aisladas no son predictoras (163) de DILI. En nuestro estudio, la mayor elevación de la ALT se asoció a pacientes diabéticos, DILI causantes de hospitalización, causalidad RUCAM tipo altamente probable y mayor mortalidad (Anexo 4.Tablas 5s); en cuanto a fármacos, se asoció a los grupos terapéuticos C (S. Cardiovascular) y A (S. Digestivo y metabolismo), a los subgrupos N06 (psicoanalépticos) y L04 (agentes inmunosupresores) y el levofloxacino. En otro estudio (130) que se llevó a cabo en pacientes hospitalizados con ALT diez veces mayores del valor normal, predominó el grado de severidad leve y no hubo ningún caso grave o mortal. Sin embargo, la edad media fue muy diferente a la de nuestro estudio, 51 vs. 76,6 años respectivamente. Otro hallazgo estadísticamente significativo de nuestro estudio fue los niveles de ALT

basales menores en los casos mayores de 75 años (tabla 9), posiblemente debido a una disminución habitual de la ALT con la edad.(164)

También observamos un aumento del número de medicamentos concomitantes estadísticamente significativo en DILI durante hospitalización vs. causante la hospitalización (9,2 vs. 7,5; $p=0,0001$), posiblemente debido a una mayor utilización de medicamentos de indicación aguda cuando los sujetos están hospitalizados añadidos a su medicación crónica ambulatoria.

En nuestro estudio la máxima elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y de la GGT se asoció con el fenotipo colestásico, con las DILI causantes de hospitalización y con mayor frecuencia de recogida de la RAM en el informe de alta, así como mayor desenlace a cronicidad (tablas 5s). La asociación de la GGT junto con la FA, y en ausencia de patología ósea, constituye criterio de DILI (81), con gran especificidad.(165)

Otra de las pruebas relevantes de DILI es la concentración de bilirrubina total. En nuestro estudio, los valores máximos en la señal se asociaron a sexo masculino, fenotipo colestásico/mixto, DILI causante de hospitalización, pacientes con rango de 0-3 medicamentos, asociación a N06, L04 y amoxicilina/clavulánico, RUCAM altamente probable y mayor asociación a cronicidad y mortalidad (tabla 2s).

8.3. MODELOS PREDICTIVOS

En el modelo de fenotipo de DILI, se observó un aumento del riesgo de tipo hepatocelular estadísticamente significativo de hasta 2 veces en el grupo terapéutico B (sangre y órganos hematopoyéticos) y con el uso de paracetamol 2,5 veces. Igualmente, por cada unidad en la que crece la ALT y LDH se incrementa el riesgo en 3% y 5% respectivamente (OR 1,03 y 1,05 respectivamente) para fenotipo hepatocelular. El aumento de riesgo en el fenotipo colestásico se relacionó con el grupo terapéutico N06

(psicoanalépticos) y con valores elevados en la señal de laboratorio FA y GGT. La asociación del riesgo con las diferentes pruebas de laboratorio ya se encuentra establecida en la literatura y son las utilizadas para la clasificación actual.

En cuanto a los medicamentos asociados, el paracetamol(166) también presenta una relación establecida con el fenotipo hepatocelular, mientras que los medicamentos del grupo B (tipo sangre y hematopoyéticos) podrían estar en relación con los agentes antitrombóticos, en especial las heparinas de bajo peso molecular más representadas en la muestra y de reconocida hepatotoxicidad.(167) Con respecto al grupo terapéutico N06 (psicoanalépticos), Friedrich y cols (168) describe un patrón colestásico asociado a los antidepresivos tricíclicos concordante con los resultados de nuestro estudio.

En relación con los factores relevantes incluidos en los modelos de regresión logística en términos de fenotipo y severidad, los hallazgos publicados en la literatura por la ley de Hy's y la estandarización del fenotipo (81,141) fueron confirmados. En la literatura científica, RUCAM (Danan y Teschke, (87)) considera la edad un factor de riesgo; sin embargo, no se encontró relación entre edad y DILI en los modelos predictivos, a pesar del hecho de que la incidencia calculada fue mayor que la incidencia general reportada en estudios previos. (66–68) La etnicidad se ha informado como un factor de riesgo en la literatura publicada, pero desafortunadamente, no se incluyó en la recogida de datos.

En nuestro estudio los factores de riesgo relacionados con severidad moderada/grave fueron la utilización del grupo terapéutico A (digestivo/metabólico), el subgrupo C10 (hipolipemiantes), levofloxacino e incrementos de la ALT y de la bilirrubina (hasta 4 veces). Ambas pruebas de laboratorio también están relacionadas con DILI causantes de hospitalización, mientras que encontramos una mayor probabilidad de severidad leve en los casos de tratamiento con los grupos J (antiinfecciosos sistémicos) y N (musculoesqueléticos). Es de remarcar que estos dos grupos terapéuticos J y N fueron

factor de riesgo para DILI durante de hospitalización, ambos grupos farmacológicos están altamente relacionados con la hepatotoxicidad por medicamentos, (70,169) y su relación con el tipo de DILI durante la hospitalización se puede deber al tipo de DILI leve y con rápido manejo.

En cuanto a cronicidad, se asoció riesgo con el subgrupo N06 (psicoanalépticos) y BT, ambos relacionados con fenotipo colestásico y hepatopatía crónica. (125,127,140) Otros factores de riesgo como el alcoholismo, la hepatitis crónica, la diabetes, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la desnutrición, el embarazo y la tuberculosis se han relacionado con DILI y con el consumo de ciertos medicamentos (132,155,156,170,171) el riesgo se aumenta. En nuestro estudio, se encontró que el deterioro de la función renal y el uso de fármacos antiinfecciosos se asociaron con DILI en polifarmacia y DILI intrahospitalario, respectivamente. La reducción del aclaramiento renal con la edad es el cambio más relevante y predecible en la farmacocinética, reduciendo la dosis umbral necesaria para iniciar el daño celular, especialmente en asociación con comorbilidades y polifarmacia. (96) Los antimicrobianos, son los principales fármacos causales en varias cohortes grandes de pacientes con DILI, más cuando su uso es mucho mayor en pacientes adultos mayores. (67,96,127)

Por último, en el modelo de la cantidad de fármacos concomitantes, la creatinina y GGT fueron pruebas de laboratorio explicativas de la asociación de número de fármacos y DILI, así como mayor asociación con la HTA y DL debido a la polifarmacia de esta edad, además y encontramos mayor riesgo en los casos con sospecha en los grupos terapéuticos J (antiinfecciosos sistémicos) y subgrupo L04 (Agentes inmunosupresores). Estos dos grupos (J y L04) también fueron comunes en nuestro estudio y se caracterizaron por presentar polifarmacia y DILI durante la hospitalización. Durante la

revisión de la literatura científica, encontramos múltiples estudios que calcularon el OR, aunque lamentablemente vinculando variables y características de los sujetos diferentes a las incluidas en nuestro estudio, por ejemplo, sujetos con DILI hospitalizados con VIH, (172) y asociaron principalmente la dislipemia y la severidad de DILI.(173) Y el estudio de Wang y Chen (146) en el que hizo análisis multivariante de pacientes con lesión renal y hepática.

En cuanto a la validación del modelo, se realizaron varias pruebas demostrando su potencial extrapolación para futuros estudios, y en todas las pruebas comprobamos que no había diferencia estadísticamente significativa. A pesar ello en algunas validaciones no se alcanzó la significación estadística, debido probablemente al tamaño muestral insuficiente para algunas variables (p.ej. modelo de cronicidad).

8.4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Esta tesis ha integrado dos tipos de trabajo de investigación, prospectivo y retrospectivo, con objetivos independientes, pero unidos por el uso de la farmacovigilancia proactiva. Se centra, por un lado, en la implementación del programa de farmacovigilancia desde el inicio, y, por otro lado, en la valoración y seguimiento de DILI en la población anciana a través del programa de señales de laboratorio para mejorar la sospecha y notificación y evitar el impacto negativo de las RAM en estos pacientes. El trabajo incluye una amplia muestra de casos y poder estadístico suficiente para alcanzar los retos de seguimiento y notificación, además de categorizar variables adecuadamente y agruparlas por fenotipo, severidad y categorías relevantes en DILI.

Podemos confirmar que nuestro estudio posee validez interna y permite asegurar que el efecto observado es debido al programa de PVHSL. El método de implementación fue realizado con una fase piloto de preparación e implantación de metodología, que contó con protocolos de procedimientos, actuación siempre de la misma farmacóloga clínica

(con el fin de evitar los sesgos de la implementación) y varias sesiones de actualización en el servicio de geriatría. En cuanto a la validez externa de nuestro trabajo, se demuestra primero para el programa el cual es implementable en cualquier centro con un servicio de laboratorio central y un farmacólogo clínico, y en cuanto a los resultados de nuestra base de datos demostraron un tamaño muestral suficiente y se pasaron las validaciones del modelo que en todos los resultados dio extrapolable a los mayores de 65 años.

Las fortalezas de la implementación del programa consistieron en demostrar la facilidad, importancia y necesidad de la farmacovigilancia enfocada a pacientes ancianos como una población vulnerable, con elevada utilización de medicamentos, infrarrepresentada en la literatura científica y en los ensayos clínicos, obteniendo el conocimiento de las características de sus RAMs y fenotipos que pueden orientar mejor el tratamiento y la prevención de eventos adversos graves. La opción de que todas las pruebas de laboratorio entren en el programa, aumenta las posibilidades de que la alerta llegue al farmacólogo clínico logrando consecuentemente un adecuado valor predictivo positivo (15,95% en HUG y 12,24% en HULP).

El proyecto también ayudo a mejorar los conocimientos básicos de farmacovigilancia entre los facultativos permitiéndoles considerar más habitualmente un diagnóstico diferencial de causa farmacológica. A pesar de que este proyecto tenía unos claros criterios de inclusión, la identificación de señales de laboratorio se hizo en toda la población en la que se realizaban pruebas de laboratorio, con lo que se puede afirmar que con la disposición de un laboratorio central y contando con la colaboración de un farmacólogo clínico para la valoración y seguimiento de los casos, este programa se puede implementar con éxito en cualquier servicio o centro sanitario, generando un impacto en la detección y notificación global de los RAMs y por ende en la seguridad

de los pacientes. En comparación con el sistema de notificación espontánea (en el que reconocer una RAM puede resultar difícil, solo 1 y 10% de las RAM se notifican de forma espontánea), los programas de farmacovigilancia prospectiva ayudan a mejorar la detección de las RAM, el diagnóstico, el fármaco sospechoso y la notificación de RAM, con información de alta calidad sobre las RAM e identificación temprana antes de que sean más graves. (174) Además, esta fase inicial hace más extrapolable el programa a otros centros o servicios, ya que con una preparación previa se espera que todos los facultativos se habitúen a los procedimientos de evaluación y seguimiento de potenciales RAM. La disponibilidad de denominadores claros permite en los programas de farmacovigilancia calcular la tasa de incidencia de RAM. Este estudio se realizó en una población infrarrepresentada (adultos mayores) y detectó un tipo específico de reacción adversa al medicamento (es decir, DILI) con un seguimiento prospectivo utilizando el programa de FVHSL.

Las limitaciones de la implantación fueron: el tiempo de aceptación del facultativo, el cambio de su práctica diaria y la disponibilidad del farmacólogo clínico para un seguimiento de hasta 3 meses por paciente. Estas dificultades concuerdan con otros estudios, una de las dificultades fue la interpretación de las RAMs (175), el recambio de personal médico y la limitación de los tiempos de seguimiento por pacientes (176). Al igual que en otros estudios (39,113,114) este programa solo calcula el VPP, pero no la sensibilidad y especificidad.

A diferencia de otros estudios (66), en nuestro estudio el personal sanitario involucrado de HUG era escaso. A pesar de que nuestra fase de implantación fue exitosa, requiere, no obstante, de una alta colaboración y participación de varios facultativos. En este estudio en el HUG el farmacólogo clínico es personal externo adscrito al hospital, la colaboración con los facultativos, indispensable para la evaluación y seguimiento de las

alarmas, fue más difícil. A pesar de haber desarrollado el estudio en dos hospitales, los datos se obtuvieron mayoritariamente de un solo centro, el centro que si contaba con un servicio de farmacología clínica hospitalario. Otra limitación importante es que ciertos DILI podrían haberse perdido en la búsqueda de causas alternativas, así como DILI atribuida a una causa identificable.

Otra de las limitaciones del estudio radica en que la recogida de datos en el HUG se realizó únicamente en el departamento de geriatría, por lo que no se incluyeron los mayores de 65 años ingresados en otros departamentos, como en el HULP.

Adicionalmente, hubo diferentes períodos de seguimiento entre los dos hospitales, aunque al compararlos no hubo diferencias estadísticas, nuestra definición de alertas por señales de laboratorio para detectar DILI se basó en la Conferencia CDER-PhRMA-AASLD, 2000.(103) Sin embargo, para aumentar la especificidad estos parámetros se actualizaron en el 2011, lo que podría presentar una mayor incidencia en nuestro estudio, considerando que la definición anterior de DILI que usamos tenía una mayor sensibilidad que la actualizada, (81) estos nuevos criterios ya se está cumpliendo para futuros estudios. Del mismo modo, el RUCAM empleado para evaluar la causalidad de las drogas se definió inicialmente en la literatura científica en 1993, (82) y se actualizó en 2016, (88,151) con la especificación de gramos de consumo de alcohol, la inclusión de biomarcadores del virus de la hepatitis E y la adición de una gestión de elementos simplificada para reducir aún más la variabilidad inter-observador. (87) Aunque no se utilizó la RUCAM actualizada de 2016, la buena recopilación prospectiva de datos, el seguimiento extenso, la disponibilidad de un farmacólogo clínico dedicado y la receptividad de los médicos responsables involucrados en la recogida de datos, confirieron a nuestro estudio un método de clasificación de causalidad de alta calidad.

Por lo anterior, el enfoque propuesto en este trabajo es original (al centrarse en una población vulnerable y poco representada) y relevante; un programa de farmacovigilancia proactiva que se puede tomar como referencia para aplicar en la actividad asistencial habitual de otros centros y adicionalmente es un enfoque a una población que más se benefician de esta práctica habitual. Desde el grupo investigador, podrían adoptarse las siguientes recomendaciones que fomenten la farmacovigilancia proactiva:

- Implementar el programa, que ya ha demostrado sencillez, en más centros con laboratorio central de pruebas, disminuyendo las complicaciones durante las hospitalizaciones y mejorando la práctica clínica habitual, como ya se ha demostrado.
- Focalizar estos programas en poblaciones vulnerables infrarrepresentadas en estudios precomercialización.
- Realizar análisis retrospectivos de estos programas para actualizar los datos en la farmacovigilancia global.
- Realizar estimaciones de la carga socioeconómica de DILI y su impacto en la calidad de vida
- Creación de modelos de riesgo para utilización en las guías de actuación hospitalaria.
- Evaluación de los productos de herbolario y suplementos dietéticos fundamental para garantizar la seguridad de la población que los utiliza.

9. CONCLUSIONES

1. El programa de farmacovigilancia por señales de laboratorio es un programa fácilmente reproducible y escalable a cualquier centro sanitario con un sistema de laboratorio central y un farmacólogo clínico, y en tiempo real mejora la detección diagnóstico y notificación de RAMGs.
2. La incidencia de DILI anual estimada oscila entre el 10 y 15 por cada 10.000 personas, mientras que en un servicio de geriatría está en 79,16 por cada 10.000 hospitalizados. Se presentó principalmente en las causadas durante la hospitalización (72,7%), que en ancianos se asociaron a una mayor severidad y peor desenlace.
3. Las DILI en ancianos son leves, si bien prolongan la hospitalización, tienen buen pronóstico, fenotipo hepatocelular y se desarrollan principalmente El sexo masculino presentó mayor grado de severidad y peor desenlace.
4. Programas para farmacovigilancia centrados en poblaciones vulnerables son necesarios por la alta incidencia e infrarrepresentación de estas poblaciones en los estudios precomercialización. Los medicamentos causantes más frecuentes de DILI fueron el paracetamol, la amoxicilina/clavulánico y atorvastatina. Al ajustarse por el consumo hospitalario las tres más comunes fueron piperacilina/tazobactam, meropenem y la atorvastatina.
5. La severidad de las DILI se asoció al fenotipo colestásico, antecedentes de hepatopatía previa, obesidad y albúmina baja. En cuanto a los fármacos involucrados, el paracetamol y medicamentos del grupo N se asocian a mayor severidad. En cuanto a las analíticas la severidad se asocia con BT y ALT elevadas en el momento de la RAM. Conocer la incidencia de DILI y los factores explicativos ayudará a mejorar la terapéutica en la población anciana.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Glossary: medicinal products. [Internet]. EMA European Medicines Agency; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>.
2. Drugs@FDA.Glossary of Terms. «Definitions» [Internet]. FDA U.S.food and drug administration.; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms#D>
3. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* noviembre de 2016;17(11):e486-92.
4. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos - La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos [Internet]. WHO (World Health Organization); 2004. Disponible en: apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf
5. Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: a worldwide master key for drug safety monitoring. *J Young Pharm.* julio de 2010;2(3):315-20.
6. The story of UMC and the WHO Programme [Internet]. UMC (Uppsala Monitoring Centre); 2018. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
7. Asamblea Mundial de la Salud, 55. (2002). 55a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 13-18 de mayo de 2002: actas resumidas de la comisiones y de las mesas redondas ministeriales: informes de las comisiones. [Internet]. Organización Mundial de la Salud.; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258958>
8. Reglamento (UE) n.º 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n.º 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (DO L 348 de 31.12.2010, p. 1); y Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 348 de 31.12.2010, p. 74) [Internet]. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION; 2010. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
9. Reglamento (UE) n.º 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 726/2004 en lo referente a la farmacovigilancia (DO L 316 de 14.11.2012, p. 38), y Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2001/726/CE en lo referente a la farmacovigilancia (DO L 299 de 27.10.2012, p. 1). [Internet]. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION; 2012. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:316:0038:0040:En:PDF>
10. Radecka A, Loughlin L, Foy M, de Ferraz Guimaraes MV, Sarinic VM, Di Giusti MD, et al. Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action. *Drug Saf.* diciembre de 2018;41(12):1285-302.
11. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Rules of Procedure [Internet]. EMA European Medicines Agency; 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-rules-procedure_en.pdf
12. INFORME DE LA COMISIÓN: Actividades de los Estados miembros y de la Agencia Europea de Medicamentos relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano (2012-2014) [Internet]. COMISIÓN EUROPEA; 2016. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/ES/1-2016-498-ES-F1-1.PDF>

13. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. A bill to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and the Public Health Service Act to improve the regulation of food, drugs, devices, and biological products, and for other purposes. [Internet]. Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress; Disponible en: <https://www.congress.gov/bill/105th-congress/house-bill/01411>
14. Orden sobre Farmacovigilancia. [Internet]. BOE num 287. Ministerio de la Gobernación; 1973. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1973/11/30/pdfs/A23190-23191.pdf>
15. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>
16. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para ciudadanos v1. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-ciudadanos.pdf>
17. Rawlins M, Thompson J. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. Pathogenesis of adverse drug reactions. Davies D, editor. Oxford: Oxford University; 1977.
18. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective. *Chem Res Toxicol.* septiembre de 1998;11(9):969-88.
19. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf.* junio de 1997;16(6):355-65.
20. Hauben M, Aronson JK. Defining «signal» and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99-110.
21. Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions [Internet]. World Health Organization; 2002. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2992e/5.html>
22. Coloma PM, Avillach P, Salvo F, Schuemie MJ, Ferrajolo C, Pariente A, et al. A reference standard for evaluation of methods for drug safety signal detection using electronic healthcare record databases. *Drug Saf.* enero de 2013;36(1):13-23.
23. Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf.* mayo de 2017;40(5):365-72.
24. DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION; 2010. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
25. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ.* 22 de noviembre de 2003;327(7425):1222-5.
26. Ferner RE, Aronson JK. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf.* 1 de enero de 2010;33(1):15-23.
27. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 15 de abril de 1998;279(15):1200-5.
28. Patient safety. The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>

29. Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms - part I: a systematic review. *Drug Saf.* 1 de noviembre de 2010;33(11):985-94.
30. Angell M. *The truth about drug companies: How they deceive us and what to do about it.* Random House; 2005.
31. Forster AJ, Jennings A, Chow C, Leeder C, van Walraven C. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection. *J Am Med Inform Assoc.* febrero de 2012;19(1):31-8.
32. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 5 de julio de 1995;274(1):29-34.
33. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
34. Neubert A, Dormann H, Prokosch H-U, Burkle T, Rascher W, Sojer R, et al. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* septiembre de 2013;76 Suppl 1:69-77.
35. Harpaz R, Vilar S, Dumouchel W, Salmasian H, Haerian K, Shah NH, et al. Combing signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions. *J Am Med Inform Assoc.* 1 de mayo de 2013;20(3):413-9.
36. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 1 de agosto de 2004;61(15):1599-603.
37. DiPoto JP, Buckley MS, Kane-Gill SL. Evaluation of an automated surveillance system using trigger alerts to prevent adverse drug events in the intensive care unit and general ward. *Drug Saf.* marzo de 2015;38(3):311-7.
38. Newe A. Dramatyping: a generic algorithm for detecting reasonable temporal correlations between drug administration and lab value alterations. *PeerJ.* 2016;4:e1851.
39. Ramirez E, Carcas AJ, Borobia AM, Lei SH, Pinana E, Fudio S, et al. A pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting of serious adverse drug reactions in hospitalized patients. *Clin Pharmacol Ther.* enero de 2010;87(1):74-86.
40. Capellá D, Laporte J. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: *Principios de Epidemiología del Medicamento* 2nd ed. Laporte JR&Tognoni G. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147-70.
41. Ramirez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellon T, Cabanas R, Fiandor A, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *Br J Clin Pharmacol.* febrero de 2017;83(2):400-15.
42. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. World Health Organization; Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf?ua=1
43. Kane-Gill SL, Achanta A, Kellum JA, Handler SM. Clinical decision support for drug related events: Moving towards better prevention. *World J Crit Care Med.* 4 de noviembre de 2016;5(4):204-11.
44. Li Y, Salmasian H, Vilar S, Chase H, Friedman C, Wei Y. A method for controlling complex confounding effects in the detection of adverse drug reactions using electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* abril de 2014;21(2):308-14.

45. Zheng H, Woodall WH, Carlson AL, DeLisle S. Can long-term historical data from electronic medical records improve surveillance for epidemics of acute respiratory infections? A systematic evaluation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191324.
46. Park MY, Yoon D, Lee K, Kang SY, Park I, Lee S-H, et al. A novel algorithm for detection of adverse drug reaction signals using a hospital electronic medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. junio de 2011;20(6):598-607.
47. Liu M, McPeck Hinz ER, Matheny ME, Denny JC, Schildcrout JS, Miller RA, et al. Comparative analysis of pharmacovigilance methods in the detection of adverse drug reactions using electronic medical records. *J Am Med Inform Assoc*. 1 de mayo de 2013;20(3):420-6.
48. Schneeweiss S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. agosto de 2010;19(8):858-68.
49. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. [Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool]. *Rev Saude Publica*. diciembre de 2013;47(6):1102-11.
50. Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol*. enero de 1999;54(11):887-92.
51. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. mayo de 1999;47(5):557-64.
52. van Gaalen RD, Abrahamowicz M, Buckeridge DL. The impact of exposure model misspecification on signal detection in prospective pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mayo de 2015;24(5):456-67.
53. Ramirez E, Rossignoli T, Campos AJ, Munoz R, Zegarra C, Tong H, et al. Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*. enero de 2013;69(1):97-110.
54. Medrano-Casique N, Tong HY, Borobia AM, Carcas AJ, Frias J, Ramirez E. Non-Chemotherapy-Induced Agranulocytosis Detected by a Prospective Pharmacovigilance Program in a Tertiary Hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. diciembre de 2015;117(6):399-408.
55. Medrano-Casique N, Tong HY, Borobia AM, Carcas AJ, Frias J, Ramirez E. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in children detected by a prospective pharmacovigilance program. *Pediatr Hematol Oncol*. noviembre de 2016;33(7-8):441-56.
56. Ramirez E, Rodriguez A, Queiruga J, Garcia I, Diaz L, Martinez L, et al. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. *Clin Pharmacol Ther*. diciembre de 2019;106(6):1362-79.
57. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 5 de marzo de 2003;289(9):1107-16.
58. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. abril de 2002;24(2):46-54.
59. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. noviembre de 2002;36(11):1675-81.
60. Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 23 de octubre de 2020;49(6):948-58.

61. Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA*. 1 de mayo de 2002;287(17):2273-5.
62. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>
63. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):77-88.
64. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol*. 2019;10:730.
65. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. abril de 2005;61(2):135-43.
66. 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*. agosto de 2002;36(2):451-5.
67. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. junio de 2013;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20.
68. Yang L-X, Liu C-Y, Zhang L-L, Lai L-L, Fang M, Zhang C. Clinical Characteristics of Patients with Drug-induced Liver Injury. *Chin Med J (Engl)*. 20 de enero de 2017;130(2):160-4.
69. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol*. noviembre de 2002;37(5):592-600.
70. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. agosto de 2005;129(2):512-21.
71. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiody FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 17 de diciembre de 2002;137(12):947-54.
72. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. diciembre de 2010;52(6):2065-76.
73. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de mayo de 2007;25(10):1135-51.
74. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci*. 9 de mayo de 2017;18(5).
75. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. octubre de 2010;3(33):177-91.
76. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 16 de febrero de 2006;354(7):731-9.
77. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 18 de julio de 2019;381(3):264-73.
78. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. octubre de 2014;60(4):1399-408.

79. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* mayo de 2012;16(2):231-45.
80. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55-68.
81. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* junio de 2011;89(6):806-15.
82. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* noviembre de 1993;46(11):1323-30.
83. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* septiembre de 1990;11(2):272-6.
84. Fernandez-Castaner A, Garcia-Cortes M, Lucena MI, Borraz Y, Pelaez G, Costa J, et al. [An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event]. *Rev Esp Enferm Dig.* mayo de 2008;100(5):278-84.
85. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* enero de 2001;33(1):123-30.
86. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* noviembre de 2018;14(11):1169-87.
87. Danan G, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? *Drug Saf.* agosto de 2018;41(8):735-43.
88. Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol.* 2019;10:853.
89. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res.* noviembre de 2004;30(3):148-54.
90. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology.* junio de 2010;51(6):2117-26.
91. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol.* diciembre de 2000;33(6):949-52.
92. Das S, Behera SK, Xavier AS, Velupula S, Dkhar SA, Selvarajan S. Agreement Among Different Scales for Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Drug Investig.* marzo de 2018;38(3):211-8.
93. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* junio de 2010;138(7):2246-59.
94. World Population Prospects 2019: Press Release [Internet]. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019. Disponible en: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_PressRelease_ES.pdf
95. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):145-55.

96. Lucena MI, Sanabria J, García-Cortes M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2020;5(9):862-74.
97. Danjuma MI-M, Almasri H, Alshokri S, Khir FK, Elmalik A, Battikh NG, et al. Avoidability of drug-induced liver injury (DILI) in an elderly hospital cohort with cases assessed for causality by the updated RUCAM score. *BMC Geriatr.* 14 de septiembre de 2020;20(1):346.
98. Onji M, Fujioka S-I, Takeuchi Y, Takaki T, Osawa T, Yamamoto K, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatol Res.* junio de 2009;39(6):546-52.
99. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 14 de diciembre de 2013;19(46):8459-67.
100. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* junio de 2009;49(6):2001-9.
101. Stine JG, Sateesh P, Lewis JH. Drug-induced liver injury in the elderly. *Curr Gastroenterol Rep.* enero de 2013;15(1):299.
102. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325454>
103. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-evaluation-drug-induced-liver-injury-dili_en.pdf
104. European Medicines Agency, ICH Harmonised Tripartite Guideline. CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-12.pdf
105. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
106. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS [Internet]. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil; 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
107. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo F. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Internet]. Universidad de Oviedo; 2010. Disponible en: <http://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf>
108. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica [Internet]. BOE núm. 159; 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
109. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. [Internet]. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2009/BOE-A-2009-20817-consolidado.pdf>
110. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE num 294. Ministerio de la Gobernación; 2018.
111. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from

- Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf. septiembre de 2017*;40(9):783-7.
112. Alhaddad O, Elsabaawy M, Abdelsameea E, Abdallah A, Shabaan A, Ehsan N, et al. Presentations, Causes and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in Egypt. *Sci Rep.* 20 de marzo de 2020;10(1):5124.
 113. Kang Y, Kim SH, Park SY, Park BY, Lee JH, An J, et al. Evaluation of Drug-Induced Liver Injury Developed During Hospitalization Using Electronic Health Record (EHR)-Based Algorithm. *Allergy Asthma Immunol Res.* mayo de 2020;12(3):430-42.
 114. Tan EH, Low EXS, Dan YY, Tai BC. Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases. *Liver Int.* abril de 2018;38(4):742-53.
 115. Hannan TJ. Detecting adverse drug reactions to improve patient outcomes. *Int J Med Inform.* julio de 1999;55(1):61-4.
 116. Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, Aquerreta I, Fernandez-Benitez M, Fernandez LM. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharmacother.* octubre de 2008;42(10):1491-6.
 117. Shin J, Hunt CM, Suzuki A, Papay JI, Beach KJ, Cheetham TC. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury using electronic medical record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* febrero de 2013;22(2):190-8.
 118. Kim SH. Active Pharmacovigilance of Drug-Induced Liver Injury Using Electronic Health Records. *Allergy Asthma Immunol Res.* mayo de 2020;12(3):378-80.
 119. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* agosto de 2002;110(2 Pt 1):254-7.
 120. 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. *J Intern Med.* agosto de 1992;232(2):133-8.
 121. Patidar D, Rajput MS, Nirmal NP, Savitri W. Implementation and evaluation of adverse drug reaction monitoring system in a tertiary care teaching hospital in Mumbai, India. *Interdiscip Toxicol.* marzo de 2013;6(1):41-6.
 122. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol.* noviembre de 2014;70(2):519-26.
 123. Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, Restrepo-Garay M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann Hepatol.* junio de 2019;18(3):501-7.
 124. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Bjornsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de octubre de 2006;24(8):1187-95.
 125. Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* marzo de 2009;50(3):511-7.
 126. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet.* 6 de mayo de 2017;389(10081):1778-80.

127. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. junio de 2015;148(7):1340-1352.e7.
128. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. diciembre de 2008;135(6):1924-34, 1934.e1-4.
129. Conforti A, Leone R, Ghiotto E, Velo G, Moretti U, Venegoni M, et al. Spontaneous reporting of drug-related hepatic reactions from two Italian regions (Lombardy and Veneto). *Dig Liver Dis*. noviembre de 2000;32(8):716-23.
130. Xu H-M, Chen Y, Xu J, Zhou Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol*. 7 de noviembre de 2012;18(41):5972-8.
131. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Sarganas G, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol*. junio de 2015;79(6):988-99.
132. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. junio de 2007;46(6):1111-8.
133. Aithal GP. Dangerous liaisons: drug, host and the environment. *J Hepatol*. junio de 2007;46(6):995-8.
134. He W, Goodkind D, Kowal P. An Aging World: 2015 [Internet]. International Population Reports. U.S. Government Printing Office. Washington DC.; Disponible en: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>
135. Ghabril M, Gu J, Yoder L, Corbitto L, Ringel A, Beyer CD, et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. noviembre de 2019;157(5):1245-1252.e3.
136. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. julio de 2004;58(1):71-80.
137. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf*. julio de 2002;1(2):159-72.
138. Yeboah-Korang A, Louissaint J, Tsung I, Prabhu S, Fontana RJ. Utility of a Computerized ICD-10 Algorithm to Identify Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Cases in the Electronic Medical Record. *Drug Saf*. 8 de enero de 2020;
139. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdiguie P, et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 2000;50(5):479-84.
140. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. febrero de 2014;59(2):661-70.
141. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. abril de 2006;15(4):241-3.

142. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. julio de 2014;147(1):109-118.e5.
143. Veldhuyzen van Zanten SJ, Depla AC, Dekker PC, Langius FA, Wesche MF, Sanders GT, et al. The clinical importance of routine measurement of liver enzymes, total protein and albumin in a general medicine outpatient clinic: a prospective study. *Neth J Med*. febrero de 1992;40(1-2):53-61.
144. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14C. *J Clin Invest*. febrero de 1969;48(2):344-50.
145. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl*. julio de 2009;15(7):719-29.
146. Wang X, Chen X. Clinical Characteristics of 162 Patients with Drug-Induced Liver and/or Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3930921.
147. Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev*. agosto de 2011;43(3):317-34.
148. Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Munoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol*. septiembre de 2016;65(3):532-42.
149. Fontana RJ, Hayashi PH, Barnhart H, Kleiner DE, Reddy KR, Chalasani N, et al. Persistent liver biochemistry abnormalities are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. octubre de 2015;110(10):1450-9.
150. Caines A, Moonka D. Drug Hepatotoxicity: Causality Assessment. *Clin Liver Dis*. febrero de 2020;24(1):25-35.
151. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 24 de diciembre de 2015;17(1).
152. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Geneva; 2020. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/drug-induced-liver-injury/>
153. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Meropenem. [Updated 2017 Jan 17]. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547861/>
154. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Atorvastatin. [Updated 2017 Aug 3]. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548236/>
155. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*. febrero de 1986;10(1):3-15.
156. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, Rotmensz N, Rossi S, Maggioni M, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ*. 23 de abril de 2005;330(7497):932.
157. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer*. 15 de julio de 2009;115(14):3189-95.

158. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de noviembre de 2006;43(3):320-3.
159. Dworkin MS, Adams MR, Cohn DL, Davidson AJ, Buskin S, Horwitch C, et al. Factors that complicate the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de agosto de 2005;39(4):464-70.
160. NITROFURANTOÍNA (FURANTOÍNA®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO (Información para profesionales sanitarios). 22 de julio de 2016;MUH (FV), 16/2016.
161. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med.* 24 de junio de 1996;156(12):1327-32.
162. Papay JI, Clines D, Rafi R, Yuen N, Britt SD, Walsh JS, et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol.* junio de 2009;54(1):84-90.
163. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 27 de abril de 2000;342(17):1266-71.
164. Salz JL, Daum F, Cohen MI. Serum alkaline phosphatase activity during adolescence. *J Pediatr.* marzo de 1973;82(3):536-7.
165. Lum G, Gambino SR. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. *Clin Chem.* abril de 1972;18(4):358-62.
166. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 5 de julio de 2006;296(1):87-93.
167. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Heparins. [Updated 2017 Nov 13].
168. Friedrich M-E, Akimova E, Huf W, Konstantinidis A, Papageorgiou K, Winkler D, et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol.* abril de 2016;19(4).
169. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* junio de 2019;70(6):1222-61.
170. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S132-139.
171. Snijdewind IJM, Smit C, Godfried MH, Nellen JFJB, de Wolf F, Boer K, et al. Hcv coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect.* abril de 2012;64(4):409-16.
172. Tomich LGM de M, Nunez M, Mendes-Correa MC. Drug-induced liver injury in hospitalized HIV patients: high incidence and association with drugs for tuberculosis. *Ann Hepatol.* diciembre de 2015;14(6):888-94.
173. Li X, Wang L, Li D, Niu J, Gao P. Dyslipidemia is a Risk Factor for the Incidence and Severity of Drug-Induced Liver Injury (DILI): A Retrospective Population-Based Study in China. *Med Sci Monit.* 6 de mayo de 2019;25:3344-53.
174. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* abril de 1994;28(4):523-7.

175. Baniyadi S, Fahimi F, Shalviri G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* abril de 2008;102(4):408-11.
176. Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol.* febrero de 2003;58(10):707-14.

11. ANEXOS

Anexo 3. Figuras suplementarias.

Figura 10. Algoritmo de RUCAM

Método para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a medicamentos (RUCAM)

critérios	puntaje
1. HORA DE INICIAR LA REACCIÓN	
Muy sugerente	+ 3
Sugerente	+ 2
Compatible	+ 1
No concluyente	0
Si la información no está disponible, entonces el caso "no está suficientemente documentado"	no relacionado
2. CURSO DE LA REACCIÓN	
Muy sugerente	+ 3
Sugestivo	+ 2
Compatible	+ 1
Incompatible con la ficha técnica del fármaco	- 2
No concluyente o no disponible	0
3. FACTOR (ES) DE RIESGO DE REACCIÓN A FÁRMACOS	
Presencia	+ 1 a +2 (a)
Ausencia	0
4. Fármacos CONCOMITANTES (c)	
Tiempo de inicio Incompatible	0
Tiempo de inicio compatible, pero reacción desconocida	- 1
Tiempo de inicio compatible y reacción conocida	- 2
Rol probado en este caso	- 3
Información no disponible	0
5. CAUSAS NO RELACIONADAS CON LOS FÁRMACOS	
Descartadas	+ 2
Posible pero no investigado (b)	+ 1 a -2
Probable	- 3
6. INFORMACIÓN ANTERIOR SOBRE EL MEDICAMENTO	
Reacción desconocida	0
Reacción publicada, pero sin etiquetar	+ 1
Reacción etiquetada en las características del producto.	+ 2
7. RESPUESTA A LA READMINISTRACIÓN	
Positiva	+ 3
Compatible	+ 1
Negativo	- 2
No disponible o no interpretable	0
o CONCENTRACIÓN EN PLASMA del fármaco a niveles tóxico	
o PRUEBA DE LABORATORIO con alta especificidad, sensibilidad y valores predictivos	
Positivo	+ 3
Negativo	- 3
No interpretable o no disponible	0

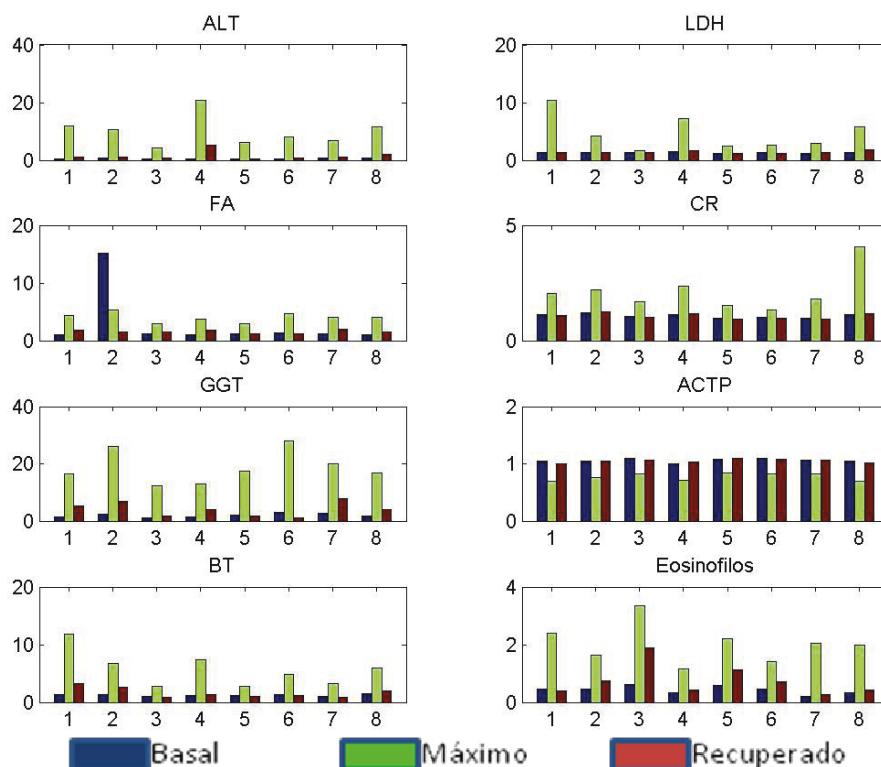
(a) un punto adicional por cada factor de riesgo validado (valor máximo + 2)

(b) dependiendo de la naturaleza de la reacción

(c) La suma de los valores negativos de los criterios 4 y 5 no puede ser menor que - 4

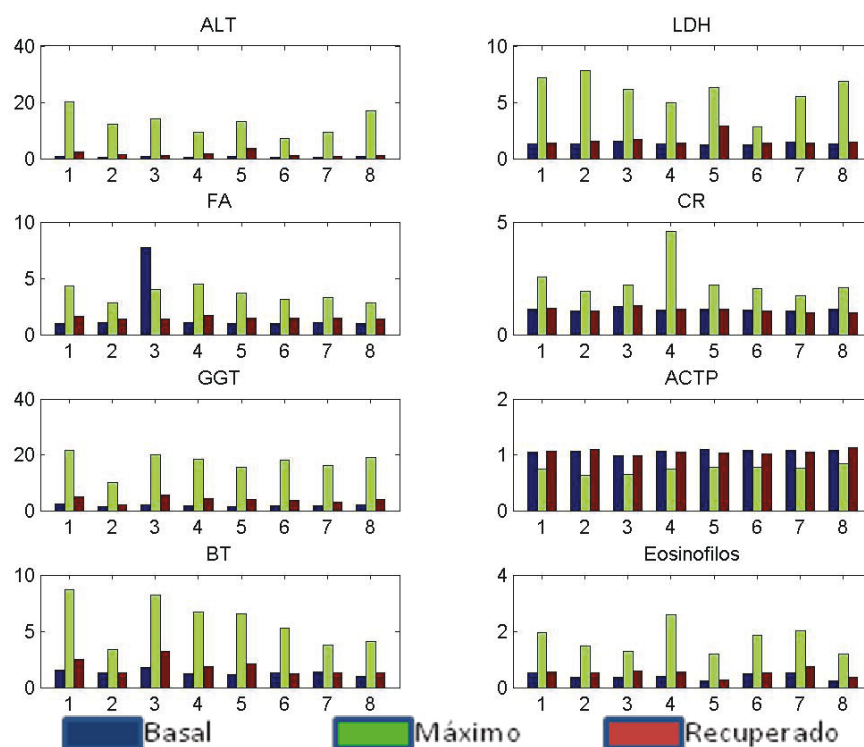
Modificado de: Benichou C. *Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. septiembre de 1990;11(2):272-6.*

Figura 11. Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según medicamentos sospechosos más comunes.



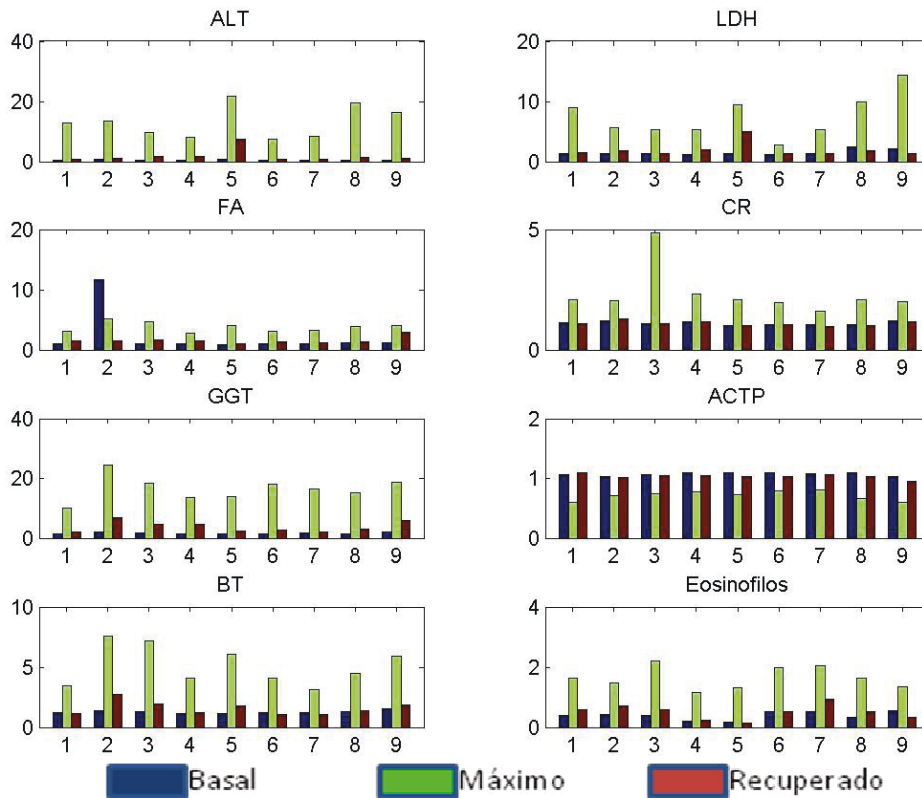
En **eje de abscisas** están los subgrupos ATC más frecuentes: 1- Amoxicilina/clavulánico, 2-Atorvastatina, 3-Cefazolina, 4-Levofloxacino, 5-Paracetamol, 6-Metamizol, 7-Meropenem, 8-Otros. En el **eje de ordenadas** está el número de veces por encima del límite superior de normalidad del parámetro correspondiente, donde ALT - Alaninotrasferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), Creatinina (mg/dl), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia ($10^3/\mu\text{l}$).

Figura 12 Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según el grupo terapéutico ATC de los medicamentos sospechosos.



En eje de abscisas están los grupos ATC más frecuentes: 1- A (Sistema digestivo y metabolismo) 2- B (Sangre y órganos hematopoyéticos), 3-C (Sistema cardiovascular), 4-J (Antiinfecciosos en general para uso sistémico), 5- L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), 6-M (Sistema musculoesquelético), 7-N (sistema nervioso), 8-Otros (H - Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales. R - Sistema respiratorio. G - Aparato genitourinario y hormonas sexuales. V – Varios. D - Medicamentos dermatológicos. P - Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes). En el eje de ordenadas está el número de veces por encima del límite superior de normalidad del parámetro correspondiente, donde ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), Creatinina (mg/dl), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%),Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia ($10^3/\mu\text{l}$).

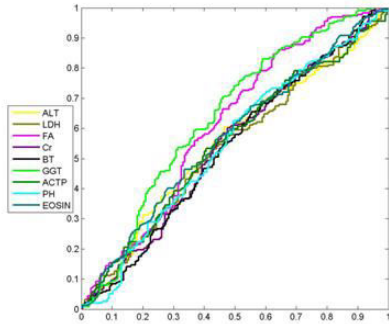
Figura 13. Promedio normalizado de la alteración máxima de los parámetros analíticos según el subgrupo terapéutico ATC de los medicamentos sospechosos.



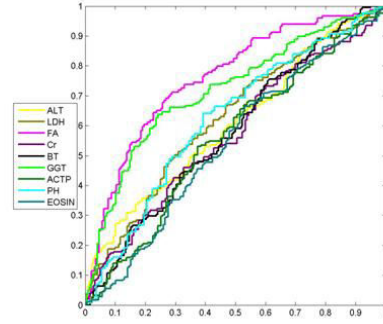
En **eje de abscisas** están los subgrupos ATC más frecuentes: 1- B01 (Agentes antitrombóticos) 2- C10 (Agentes que reducen los lípidos séricos), 3-J01 (Antibacterianos para uso sistémico), 4-L01 (Agentes antineoplásicos), 5-L04 (Agentes inmunosupresores), 6-M01 (Productos antiinflamatorios y antirreumáticos), 7-N02 (Analgésicos), 8-N05 (Psicolépticos), 9-N06 (Psicoanalépticos). En el **eje de ordenadas** está el número de veces por encima del límite superior de normalidad del parámetro correspondiente, donde ALT – Alaninotrasferasa (U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), Creatinina (mg/dl), GGT- gamma-glutiltrasferasa (U/L), ACTP actividad de tromboplastina (%), Bilirrubina Total (mg/dl), Eosinofilia ($10^3/\mu\text{l}$).

Figura 14. Modelo simple de regresión logística por fenotipo hepatocelular vs. colestásico/mixto.

Mecanismo Hepatocelular- Parámetros de Lab.
Basales.

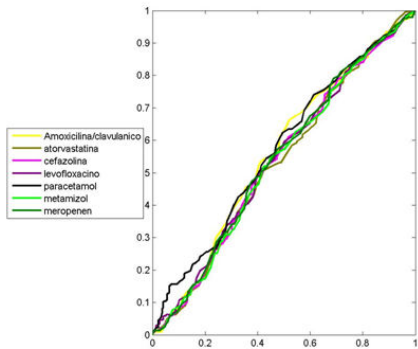


Mecanismo Hepatocelular- Parámetros de Lab.
Máximos.

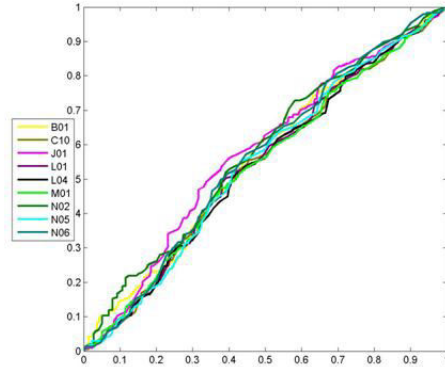


ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos.

Mecanismo Hepatocelular- Medicamentos
sospechoso



Mecanismo Hepatocelular- Subgrupos
sospechoso



Mecanismo Hepatocelular-
Grupos sospechoso

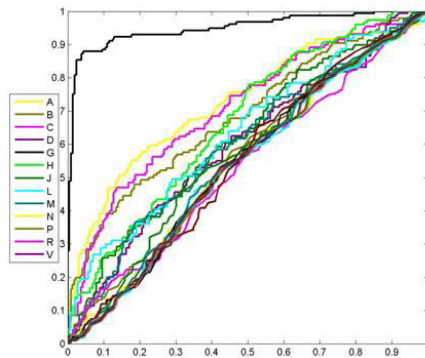
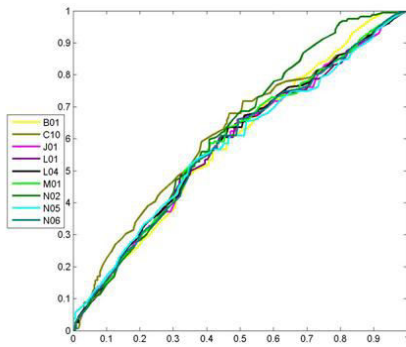
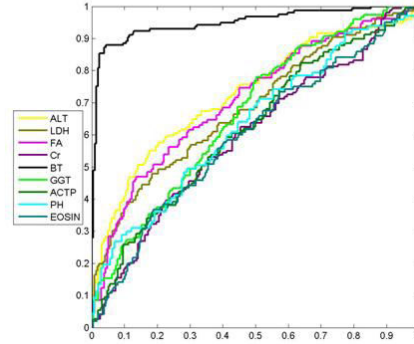


Figura 15. Modelo simple de regresión logística por severidad (moderada/severa vs. leves).

Severidad- Parámetros de Lab.
Basales.

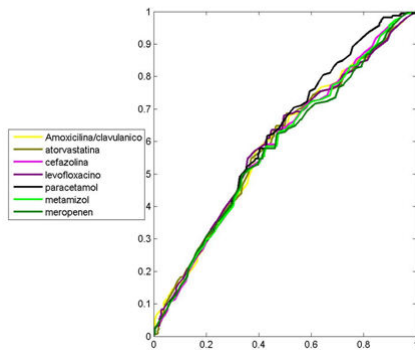


Severidad- Parámetros de Lab.
Máximos.

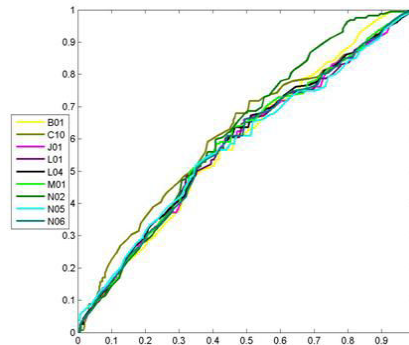


ALT – Alaninotransferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutill tranferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos.

Severidad-
Medicamentos sospechosos.



Severidad-
Subgrupos sospechosos.



Severidad-
Grupos sospechoso.

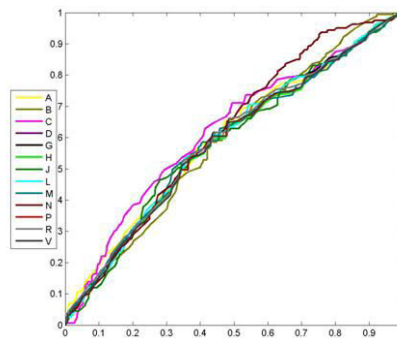
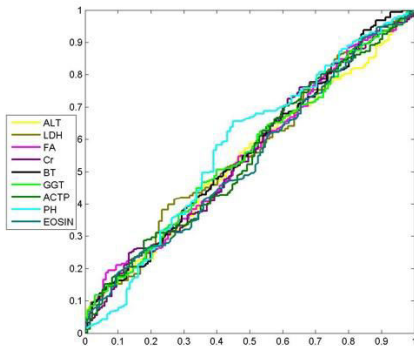
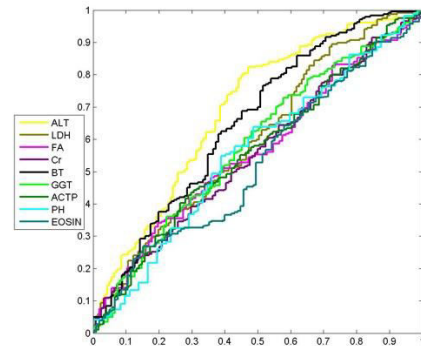


Figura 16. Modelo simple de regresión logística por Causa (Durante hospitalización vs. Causan hospitalización).

Causa - Parámetros de Lab.
Basales.

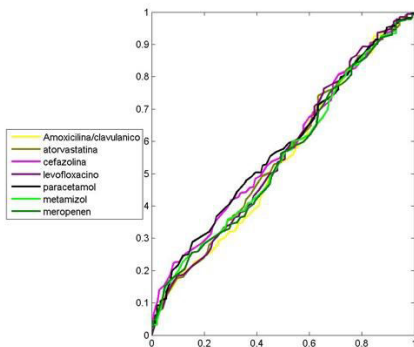


Causa - Parámetros de Lab.
Máximos

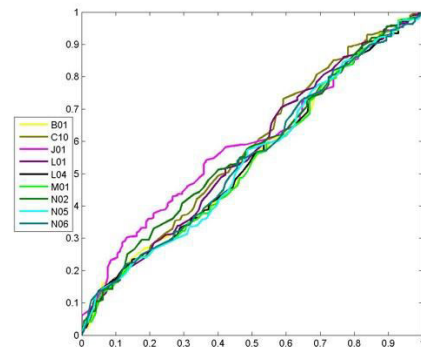


ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutil tranferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos

Causa – Medicamentos sospechoso.



Causa - Subgrupos sospechoso.



Causa - Grupos sospechoso.

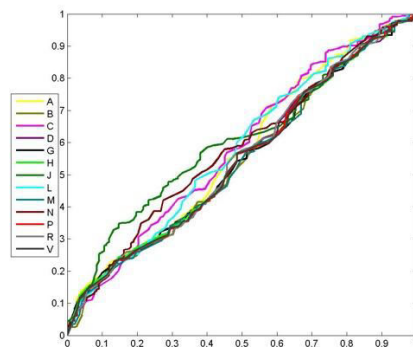
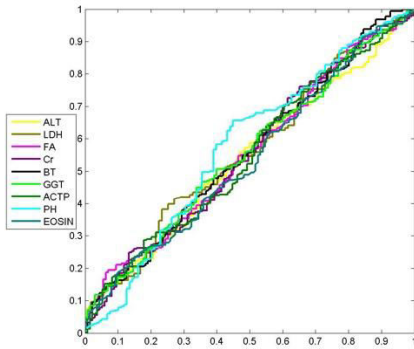
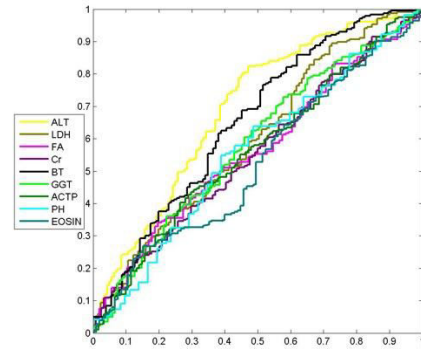


Figura 17. Modelo simple de regresión logística por Cronicidad (Cronifica vs. No cronifica).

Causa - Parámetros de Lab.
Basales.

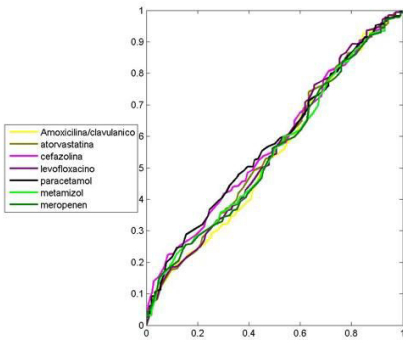


Causa - Parámetros de Lab.
Máximos

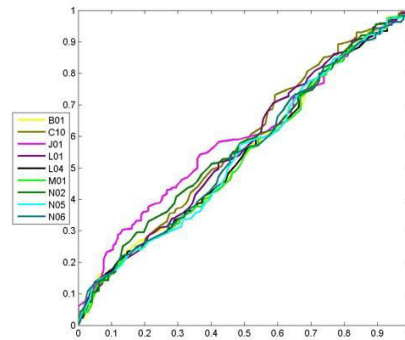


ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutil tranferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos

Causa – Medicamentos sospechoso.



Causa - Subgrupos sospechoso.



Causa - Grupos sospechoso.

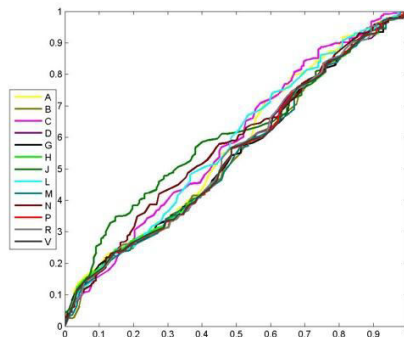
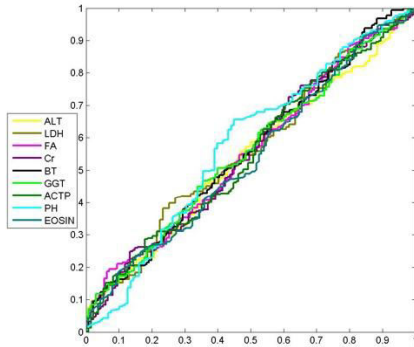
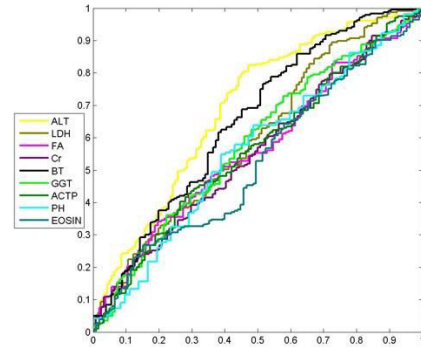


Figura 18. Modelo simple de regresión logística por medicamentos concomitantes (>4 medicamentos vs. <4)

Causa - Parámetros de Lab.
Basales.

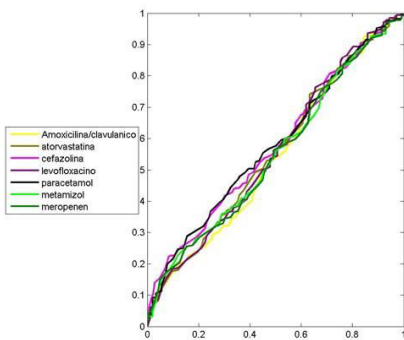


Causa - Parámetros de Lab.
Máximos

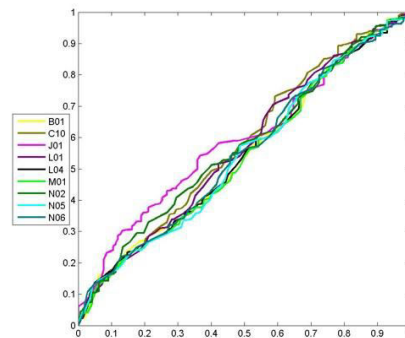


ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutil trasnferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos

Causa – Medicamentos sospechoso.



Causa - Subgrupos sospechoso.



Causa - Grupos sospechoso.

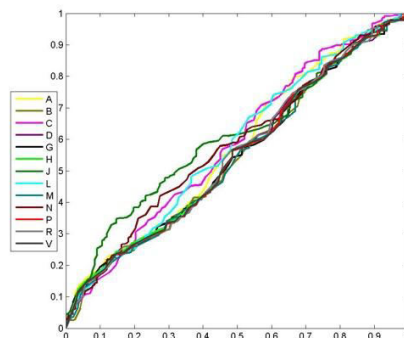
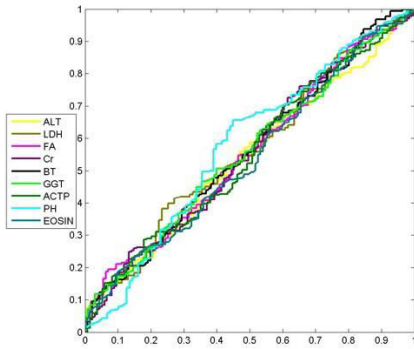
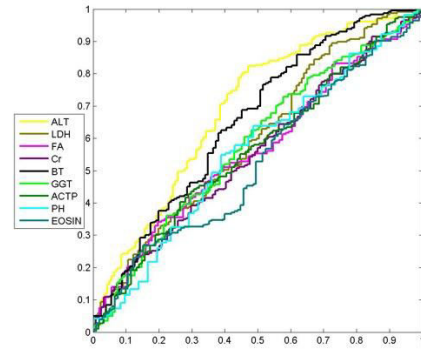


Figura 19. Modelo simple de regresión logística por co-medicación (>10 medicamentos vs. <10)

Causa - Parámetros de Lab.
Basales.

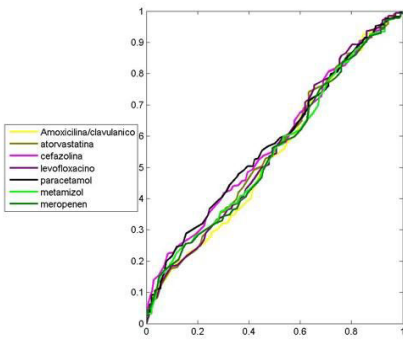


Causa - Parámetros de Lab.
Máximos

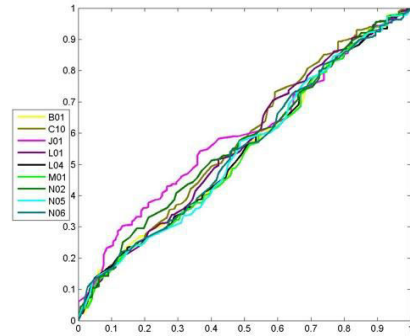


ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactatodeshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, BT-Bilirrubina Total, GGT- gama-glutil trasnferasa, ACTP actividad de tromboplastina, EOSIN-Eosinófilos

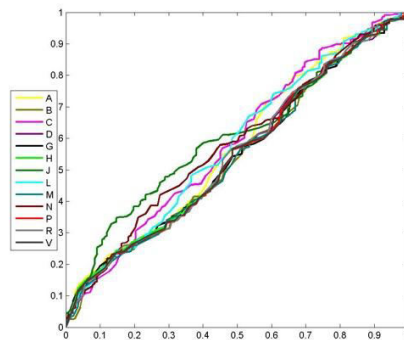
Causa – Medicamentos sospechoso.



Causa - Subgrupos sospechoso.



Causa - Grupos sospechoso.



Anexo 4. Tablas suplementarias

Tabla 22. Características de los pacientes según Hospital

	Todos	HUG	HULP	p-valor
Número de pacientes, <i>n</i> (%)	441	15 (3,25)	426 (96,7)	
Edad, años, media (DE)	76,8 (7,92)	84,1 (5,64)	76,6 (7,87)	<0,001
Sexo mujer, <i>n</i> (%)	240 (54,42)	11 (73,33)	229 (53,75)	0,218
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	14,4 (24,15)	-0,9 (3,85)	14,9 (24,34)	<0,001
Número fármacos, media (DE)	8,66 (4,21)	9,2 (2,68)	8,65 (4,25)	0,39
Polifarmacia, <i>n</i> (%)	368 (83,44)	15 (100)	353 (82,86)	0,161
Antecedente de RAM, <i>n</i> (%)	No	399 (90,47)	12 (80)	0,338
	Si	42 (9,52)	3 (20)	
Hepatopatía previa, <i>n</i> (%)	No	403 (91,59)	14 (93,33)	0,784
	Si	37 (8,4)	1 (6,67)	
Peso (Kg), media (DE)	70,4 (15,12)	64,9 (11,72)	70,7 (15,2)	0,171
Talla (cm), media (DE)	162,9 (75,04)	156,5 (8,43)	163,2 (76,34)	0,204
Albúmina en sangre, media (DE)	3,24 (0,55)	3,1 (0,75)	3,25 (0,54)	0,346
IMC, media (DE)	27,7 (5,48)	NK (NK)	27,7 (5,48)	
Hipertensión arterial, <i>n</i> (%)	No	125 (28,34)	3 (20)	0,661
	Si	316 (71,65)	12 (80)	
Dislipemia, <i>n</i> (%)	No	262 (59,41)	7 (46,67)	0,45
	Si	179 (40,58)	8 (53,33)	
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	No	314 (71,2)	9 (60)	0,493
	Si	127 (28,79)	6 (40)	
Hábito tabáquico, <i>n</i> (%)	No	301 (68,25)	12 (80)	0,413
	Fumador	42 (9,52)	0 (0)	
	Ex - Fumador	98 (22,22)	3 (20)	
Hábito alcohólico, <i>n</i> (%)	No	369 (83,67)	14 (93,33)	0,291
	Alcoholismo	52 (11,79)	1 (6,67)	
	EX-Alcoholismo	20 (4,53)	0 (0)	

HUG-Hospital Universitario de Getafe, HULP- Hospital Universitario La Paz, DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce live injury, RAM reacción adversa a medicamentos, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC índice de masa corporal, HTA, hipertensión arterial.

Tabla 23. **Características de las DILI según su severidad**

Variable	leve	moderada	grave / fatal	p-valor
Número de pacientes, n (%)	298 (65,07)	109 (23,8)	51 (11,14)	
Edad, años, media (DE)	76,4 (7,9)	76,8 (8)	77,3 (8,4)	0,773
Sexo mujer, n (%)	175 (58,7)	52 (47,7)	20 (39,2)	0,129
DILI durante la hospitalización, n (%)	234 (78,5)	63 (57,8)	19 (37,3)	0,001
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	12,1 (21,6)	19,7 (29,7)	15,3 (23)	0,017
Antecedente de RAM, n (%)	No 262 (87,9)	93 (85,3)	45 (88,2)	0,794
	Si 36 (12,1)	16 (14,7)	6 (11,8)	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepato-celular 174 (58,6)	46 (42,6)	23 (45,1)	<0,001
	Mixto 60 (20,2)	17 (15,7)	9 (17,6)	
	Colestásico 63 (21,2)	45 (41,7)	19 (37,3)	
Número fármacos, media (DE)	8,8 (4,1)	8,4 (4,2)	8,4 (4,7)	0,592
Polifarmacia, n (%)	250 (83,9)	91 (83,5)	42 (82,4)	0,243
Causalidad, n (%)	Altamente probable 134 (45)	80 (73,4)	39 (76,5)	<0,001
	Probable 163 (54,7)	29 (26,6)	12 (23,5)	
	Posible 1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	
Desenlace, n (%)	Recuperado 283 (95)	96 (90,6)	20 (39,2)	<0,001
	Muerte 0 (0)	0 (0)	15 (29,4)	
	Muerte otra causa 15 (5)	10 (9,4)	16 (31,4)	
	Secuela 0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	
Hepatopatía previa, n (%)	No 278 (93,3)	94 (87)	45 (88,2)	0,041
	Si 20 (6,7)	14 (13)	6 (11,8)	
Peso (Kg), media (DE)	69,7 (15,4)	72,6 (14,9)	75,1 (15,5)	0,045
Talla (cm), media (DE)	158,9 (10,6)	174,8 (148,9)	160,9 (7,2)	0,184
Albúmina en sangre, media (DE)	3,3 (0,5)	3,3 (0,5)	3 (0,7)	0,012
IMC, media (DE)	27,6 (5,4)	28,1 (6,1)	29,2 (5,8)	0,241
Hipertensión arterial, n (%)	No 83 (27,9)	33 (30,3)	14 (27,5)	0,964
	Si 215 (72,1)	76 (69,7)	37 (72,5)	
Dislipemia, n (%)	No 179 (60,1)	64 (58,7)	31 (60,8)	0,976
	Si 119 (39,9)	45 (41,3)	20 (39,2)	
Diabetes Mellitus, n (%)	No 217 (72,8)	73 (67)	37 (72,5)	0,613
	Si 81 (27,2)	36 (33)	14 (27,5)	
Hábito tabáquico, n (%)	No 202 (67,8)	72 (66,1)	36 (70,6)	0,960
	Fumador 28 (9,4)	12 (11)	3 (5,9)	
	Ex - Fumador 68 (22,8)	25 (22,9)	12 (23,5)	
Hábito alcohólico, n (%)	No 252 (84,6)	88 (80,7)	42 (82,4)	0,954
	Alcoholismo 29 (9,7)	17 (15,6)	7 (13,7)	
	EX-Alcoholismo 17 (5,7)	4 (3,7)	2 (3,9)	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación 298 (100)	106 (97,2)	47 (92,2)	<0,001
	Cronificación 0 (0)	3 (2,8)	4 (7,8)	
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO 159 (53,5)	29 (26,6)	4 (8)	<0,001
	Si 138 (46,5)	80 (73,4)	46 (92)	
Recogida RAM en HC, n (%)	NO 215 (72,4)	55 (50,5)	22 (44)	<0,001
	Si 82 (27,6)	54 (49,5)	28 (56)	
Parámetros de laboratorio normalizados				
ALT, media (DE)	Basal 0,61 (0,38)	0,65 (0,49)	0,69 (0,55)	0,455
	Máximo 6,76 (7,74)	15,19 (16,96)	27,05 (41,48)	<0,001
	Recuperado 1,13 (2,37)	1,21 (2,01)	6,96 (22,35)	<0,001
LDH, media (DE)	Basal 1,28 (0,49)	1,43 (1,59)	1,41 (0,42)	0,340
	Máximo 2,88 (3,01)	5,11 (7,08)	19,32 (42,65)	<0,001
	Recuperado 1,35 (0,59)	1,45 (0,68)	4,25 (11,14)	<0,001
FA, media (DE)	Basal 2,78 (29,07)	1,1 (0,5)	1,18 (0,77)	0,792
	Máximo 2,89 (3,76)	5,68 (7,4)	6,41 (8,17)	<0,001
	Recuperado 1,31 (1,03)	1,69 (1,58)	2,66 (2,54)	<0,001
Creatinina, media (DE)	Basal 1,1 (0,5)	1,11 (0,25)	1,24 (0,39)	0,119
	Máximo 1,99 (1,37)	6,03 (41,05)	3,36 (2,65)	0,279
	Recuperado 1,07 (0,46)	1,08 (0,41)	1,68 (1,09)	<0,001
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal 1,07 (0,45)	1,72 (2,24)	2,45 (5,2)	<0,001
	Máximo 2,09 (1,02)	8,38 (9,05)	18,85 (23,45)	<0,001
	Recuperado 1,02 (0,45)	2,1 (1,7)	8,18 (15,07)	<0,001
GGT, media (DE)	Basal 1,7 (2,32)	2,28 (3,21)	2,02 (3,17)	0,156
	Máximo 13,4 (14,9)	25,5 (26,9)	21,1 (30,1)	<0,001
	Recuperado 3,3 (4,64)	4,49 (6,8)	9,23 (15,68)	<0,001
ACTP, media (DE)	Basal 1,07 (0,16)	1,04 (0,18)	1,01 (0,18)	0,025
	Máximo 0,77 (0,32)	0,7 (0,29)	0,57 (0,35)	<0,001
	Recuperado 1,05 (0,18)	1,02 (0,18)	0,93 (0,22)	0,001

Variable		leve	moderada	grave / fatal	p-valor
pH, media (DE)	Basal	1 (0,01)	1 (0,01)	1 (0,01)	0,186
	Máximo	1 (0,02)	1 (0,02)	0,98 (0,03)	<0,001
	Recuperado	1 (0,01)	1 (0)	1 (0,01)	0,137
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,37 (0,42)	0,36 (0,52)	0,49 (0,67)	0,224
	Máximo	1,87 (5,45)	1,68 (2,13)	3,09 (6,71)	0,325
	Recuperado	0,54 (1,53)	0,57 (0,7)	0,39 (0,45)	0,683

DE -desviación estándar, RAM-reacción adversa a medicamento, DILI - Drugs induce live injury, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial ,DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT- hipertransaminasas,HC-Historia clínica, ALT - Alaninotrasnferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasnferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Eo-Eosinofilia (10³/μl).

Tabla 24. **Características de las DILI según su desenlace y cronificación**

Variable	recuperado	muerto	muerto otras causas	p-valor	Cronifica no	Cronifica SI	p-valor	
Número de pacientes, n (%)	399	15	41		451	7		
Edad, años, media (DE)	76,6 (8,0)	78,9 (9,2)	76,4 (6,9)	0,523	76,7 (7,9)	72 (8,6)	0,100	
Sexo mujer, n (%)	223 (55,9)	3 (20)	19 (46,3)	0,140	243 (53,9)	4 (57,1)	0,833	
DILI durante la hospitalización, n (%)	284 (71,2)	2 (13,3)	27 (65,9)	0,029	314 (69,6)	2 (28,6)	0,055	
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	13,6 (23,7)	6,4 (22,5)	23,6 (26,9)	0,018	14,2 (24,2)	15,4 (13,8)	0,270	
Antecedente de RAM, n (%)	No	349 (87,5)	14 (93,3)	0,757	394 (87,4)	6 (85,7)	0,658	
	Si	50 (12,5)	1 (6,7)		6 (14,6)	57 (12,6)		1 (14,3)
Fenotipo DILI, n (%)	Hepato-celular	207 (52,1)	8 (53,3)	0,141	241 (53,6)	2 (33,3)	0,245	
	Mixto	75 (18,9)	3 (20)		8 (19,5)	85 (18,9)		1 (16,7)
	Colestásico	115 (29,0)	4 (26,7)		6 (14,6)	124 (27,6)		3 (50)
Número fármacos, media (DE)	8,6 (4,2)	7,5 (3,9)	9,5 (3,5)	0,228	8,7 (4,2)	7,3 (5)	0,533	
Polifarmacia, n (%)	330 (82,7)	12 (80)	39 (95,1)	0,046	378 (83,8)	5 (71,4)	0,716	
Causalidad, n (%)	Altamente probable	217 (54,4)	9 (60)	0,656	249 (55,2)	4 (57,1)	0,916	
	Probable	181 (45,4)	6 (40)		16 (39)	201 (44,6)		3 (42,9)
	Posible	1 (0,3)	0 (0)		0 (0)	1 (0,2)		0 (0)
Severidad, n (%)	Leve	283 (70,9)	0 (0)	<0,001	298 (66,1)	0 (0)	<0,001	
	Moderada	96 (24,1)	0 (0)		10 (24,4)	106 (23,5)		3 (42,9)
	Grave	20 (5,0)	0 (0)		16 (39)	32 (7,1)		4 (57,1)
	Fatal	0 (0)	15 (100)		0 (0)	15 (3,3)		0 (0)
Hepatopatía previa, n (%)	No	363 (91,2)	13 (86,7)	0,760	414 (92)	3 (42,9)	<0,001	
	Si	35 (8,8)	2 (13,3)		2 (4,9)	36 (8)		4 (57,1)
Peso (Kg), media (DE)	70,7 (15,3)	76,1 (14,2)	72,5 (16,3)	0,435	71 (15,4)	74 (15,5)	0,625	
Talla (cm), media (DE)	163,3 (78,7)	162,7 (7,8)	159,8 (8,3)	0,960	163 (74,3)	157 (6,6)	0,443	
Albumina en sangre, media (DE)	3,3 (0,5)	3,1 (0,7)	2,9 (0,7)	0,002	3,2 (0,5)	3,3 (0,8)	0,536	
IMC, media (DE)	27,7 (5,5)	29,2 (3,9)	28,7 (6,6)	0,501	27,9 (5,6)	28,8 (4)	0,486	
Hipertensión arterial, n (%)	No	113 (28,3)	4 (26,7)	0,995	128 (28,4)	2 (28,6)	0,681	
	Si	286 (71,7)	11 (73,3)		29 (70,7)	323 (71,6)		5 (71,4)
Dislipemia, n (%)	No	234 (58,6)	11 (73,3)	0,552	271 (60,1)	3 (42,9)	0,593	
	Si	165 (41,4)	4 (26,7)		14 (34,1)	180 (39,9)		4 (57,1)
Diabetes Mellitus, n (%)	No	286 (71,7)	10 (66,7)	0,921	322 (71,4)	5 (71,4)	0,675	
	Si	113 (28,3)	5 (33,3)		11 (26,8)	129 (28,6)		2 (28,6)
Hábito tabáquico, n (%)	No	271 (67,9)	11 (73,3)	0,838	306 (67,8)	4 (57,1)	0,415	
	Fumador	37 (9,3)	1 (6,7)		5 (12,2)	43 (9,5)		0 (0)
	Ex - Fumador	91 (22,8)	3 (20)		10 (24,4)	102 (22,6)		3 (42,9)
Hábito alcohólico, n (%)	No	334 (83,7)	14 (93,3)	0,348	376 (83,4)	6 (85,7)	0,965	
	Alcoholismo	44 (11)	1 (6,7)		8 (19,5)	53 (11,8)		0 (0)
	EX- Alcoholismo	21 (5,3)	0 (0)		2 (4,9)	22 (4,9)		1 (14,3)
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)	NO	177 (44,5)	1 (7,1)	0,128	190 (42,3)	2 (28,6)	0,730	
	Si	221 (55,5)	13 (92,9)		28 (68,3)	259 (57,7)		5 (71,4)
Recogida RAM en HC, n (%)	NO	255 (64,1)	6 (42,9)	0,380	287 (63,9)	5 (71,4)	0,989	
	Si	143 (35,9)	8 (57,1)		13 (31,7)	162 (36,1)		2 (28,6)
Parámetros de laboratorio normalizados								
ALT, media (DE)	Basal	0,6 (0,4)	0,5 (0,4)	0,200	0,6 (0,4)	1,1 (0,8)	0,033	
	Máximo	8,9 (11,1)	57,9 (64,8)		14,8 (17)	11 (18,6)		13 (9,5)
	Recuperado	1,1 (2,1)	26,6 (47,8)		3 (5,6)	1,7 (7,6)		1,7 (1,6)
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,6 (1,4)	5,9 (11,2)	<0,001	0,9 (3,3)	0,1 (0,1)	0,020	
	Basal - recuperado	0,02 (0,1)	1,8 (4,7)		0,4 (1,3)	0,1 (0,7)		0 (<0,01)
	Máximo - Recuperado	-0,5 (1,1)	-21,7 (36,8)		-1,2 (2,5)	-0,9 (5,4)		-0,2 (0,2)
LDH, media (DE)	Basal	1,3 (0,9)	1,2 (0,3)	0,900	1,3 (0,9)	1,4 (0,3)	0,359	
	Máximo	3,5 (4,6)	43,6 (66,4)		8,9 (18,9)	5,7 (17,1)		3 (1,6)
	Recuperado	1,4 (0,6)	13,9 (24,4)		2,5 (3,1)	1,7 (3,9)		1,4 (0,3)
CAMBIO POR DIA EN LDH,	Basal - Máximo	0,3 (2,8)	4,4 (7,7)	<0,001	0,5 (3,1)	0,03 (0,1)	0,032	
	Basal -	-0,001 (0,1)	1,3 (3)		0,02 (0,1)	0,02 (0,4)		<0,01

Variable		recuperado	muerto	muerto otras causas	p-valor	Cronifica no	Cronifica SI	p-valor
media (DE)	recuperado						(0,02)	
	Máximo - Recuperado	-0,3 (0,9)	-11,3 (13,8)	-0,8 (2,9)		-0,6 (2,9)	-0,1 (0,1)	
FA, media (DE)	Basal	2,4 (25,2)	1,4 (1,3)	1 (0,4)	0,900	2,2 (23,7)	1,1 (0,6)	0,982
	Máximo	3,9 (5,4)	4,4 (2,1)	5,4 (9,4)		4 (5,8)	4,1 (2,6)	
	Recuperado	1,4 (1,3)	2,4 (1)	2,5 (2,4)		1,5 (1,4)	2,7 (2,4)	
CAMBIO POR DIA EN FA, media (DE)	Basal - Máximo	0,1 (0,3)	0,05 (0,1)	0,2 (0,3)	0,700	0,1 (0,3)	0,02 (0,02)	0,105
	Basal - recuperado	<0,01 (0,1)	<0,01 (<0,01)	0,04 (0,1)		<0,01 (0,1)	<0,01 (<0,01)	
	Máximo - Recuperado	-0,1 (0,3)	-0,2 (0,1)	-0,1 (0,1)		-0,1 (0,3)	-0,1 (0,1)	
Creatinina, media (DE)	Basal	1,1 (0,5)	1,3 (0,3)	1,1 (0,3)	0,300	1,1 (0,4)	1 (0,3)	0,538
	Máximo	3,3 (23,1)	3,6 (1,7)	3,1 (2,1)		3,3 (21,4)	2,2 (0,1)	
	Recuperado	1,1 (0,4)	2,5 (1,7)	1,3 (0,7)		1,1 (0,6)	1 (0,3)	
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,4 (6)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,900	0,4 (5,5)	0,1 (0,2)	0,403
	Basal - recuperado	-0,001 (0,02)	0,1 (0,2)	0 (0,02)		<0,01 (0,04)	-0,01 (0,02)	
	Máximo - Recuperado	-0,2 (2,1)	-0,4 (0,5)	-0,5 (1,6)		-0,3 (2,1)	-0,2 (0,2)	
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,3 (1,2)	4 (9,5)	1,3 (1)	<0,001	1,3 (2,1)	3,8 (2,1)	0,002
	Máximo	5,3 (8,8)	23,2 (33,6)	7,1 (10,7)		5,8 (10,8)	26,1 (21,8)	
	Recuperado	1,4 (1)	22,4 (25,8)	2,9 (5,8)		1,8 (4,8)	7,7 (10)	
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,5 (1,4)	0,9 (1,1)	0,4 (0,8)	0,600	0,5 (1,4)	0,8 (0,8)	0,120
	Basal - recuperado	-0,002 (0,1)	0,3 (0,5)	0,03 (0,1)		0,01 (0,11)	0,03 (0,09)	
	Máximo - Recuperado	-0,4 (0,5)	-2,4 (2,1)	-0,6 (0,6)		-0,43 (0,66)	-0,92 (0,77)	
GGT, media (DE)	Basal	1,9 (2,8)	1,8 (1,2)	1,5 (1,2)	0,640	1,84 (2,61)	4,45 (5,56)	0,247
	Máximo	17,6 (20,5)	9,4 (11)	19,2 (30,9)		17,4 (21,5)	25,33 (13,5)	
	Recuperado	3,8 (6,3)	4,2 (4,3)	9 (15,2)		4,14 (7,31)	7,69 (4,7)	
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,9 (2,2)	0,5 (0,9)	0,7 (1)	0,620	0,88 (2,05)	0,45 (0,78)	0,239
	Basal - recuperado	0,05 (0,2)	0,05 (0,1)	0,2 (0,4)		0,06 (0,23)	-0,05 (0,13)	
	Máximo - Recuperado	-0,5 (1,2)	-1,4 (2,2)	-1,3 (2,2)		-0,62 (1,34)	-0,52 (0,34)	
ACTP, media (DE)	Basal	1,1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0,010	1,06 (0,17)	0,99 (0,1)	0,120
	Máximo	0,8 (0,3)	0,4 (0,2)	0,5 (0,3)		0,73 (0,32)	0,56 (0,31)	
	Recuperado	1 (0,2)	0,7 (0,2)	1 (0,2)		1,03 (0,19)	0,9 (0,13)	
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,04 (0,1)	-0,1 (0,1)	-0,1 (0,1)	0,001	-0,05 (0,09)	-0,01 (0,01)	0,623
	Basal - recuperado	<-0,01 (0,02)	-0,02 (0,04)	<-0,01 (0,02)		<-0,01 (0,02)	<-0,01 (<0,01)	
	Máximo - Recuperado	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,2)		0,06 (0,12)	0,06 (0,07)	
pH, media (DE)	Basal	1 (<0,01)	1 (<0,01)	1 (<0,01)	0,130	1 (0,01)	1 (<0,01)	0,284
	Máximo	1 (0,02)	1 (0,02)	1 (0,03)		0,99 (0,02)	1 (0,03)	
	Recuperado	1 (<0,01)	1 (<0,01)	1 (<0,01)		1 (0,01)	1 (0,01)	
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	<-0,01 (<0,01)	-0,02 (0,02)	<-0,01 (<0,01)	<0,001	<-0,01 (0,01)	<-0,01 (<0,01)	0,214
	Basal - recuperado	<-0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	<-0,01 (<0,01)		<-0,01 (<0,01)	<-0,01 (<0,01)	
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	0,02 (0,02)	<0,01 (0,01)		<0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,4 (0,5)	0,21 (0,25)	0,3 (0,31)	0,090	0,4 (0,48)	0,55 (0,75)	0,546
	Máximo	1,87 (4,88)	6,12 (14,26)	2,1 (3,29)		2 (5,11)	0,94 (0,34)	
	Recuperado	0,58 (1,37)	0,17 (0,19)	0,2 (0,28)		0,5 (1,29)	0,26 (0,15)	
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,23 (1,11)	0,06 (0,09)	0,2 (0,313)	0,890	0,2 (1,05)	0,05 (0,1)	0,149
	Basal - recuperado	0,01 (0,11)	0,03 (0,11)	-0,02 (0,13)		0,01 (0,12)	-0,01 (0,03)	
	Máximo - Recuperado	-0,21 (0,8)	-0,05 (0,07)	-0,4 (0,71)		-0,2 (0,79)	-0,05 (0,03)	

DE -desviación estándar, RAM-reacción adversa a medicamento, DILI - Drugs induce live injury, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial ,DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT-hipertransaminasas,HC-Historia clínica, ALT – Alaninotrasferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltrasferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Eo-Eosinofilia (10³/μl)

Tabla 25. Características de los DILI según la recogida de la anomalía en los parámetros de laboratorio Y RAM en el informe de alta.

Variable	Recog HT no	Recog HT SI	p-valor	RAM recogida no	RAM recogida SI	p-valor	
Número de pacientes, n (%)	192	264		292	164		
Edad, años, media (DE)	75,81 (7,62)	77,16 (8,15)	0,069	75,8 (7,77)	78 (8,09)	0,002	
Sexo mujer, n (%)	107 (55,73)	140 (53,03)	0,634	156 (53,42)	91 (55,49)	0,744	
DILI durante la hospitalización, n (%)	164 (85,42)	151 (57,2)	<0,001	220 (75,34)	95 (57,93)	<0,001	
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	14,4 (24,77)	14,15 (23,75)	0,833	14,55 (25,18)	13,7 (22,29)	0,954	
Antecedente de RAM, n (%)	No Si	168 (87,5) 24 (12,5)	230 (87,12) 34 (12,88)	253 (86,64) 39 (13,36)	145 (88,41) 19 (11,59)	0,69	
Fenotipo DILI, n (%)	Hepato-celular Mixto Colectásico	116 (60,42) 39 (20,31) 37 (19,27)	126 (48,09) 46 (17,56) 90 (34,35)	169 (57,88) 58 (19,86) 65 (22,26)	73 (45,06) 27 (16,67) 62 (38,27)	0,001	
Número fármacos, media (DE)	8,6 (4,47)	8,73 (3,95)	0,407	8,6 (4,31)	8,9 (3,93)	0,233	
Polifarmacia, n (%)	155 (80,73)	227 (85,98)	0,169	237 (81,16)	145 (88,41)	0,06	
Causalidad, n (%)	Altamente probable Probable Posible	62 (32,29) 130 (67,71) 0 (0)	191 (72,35) 72 (27,27) 1 (0,38)	113 (38,7) 178 (60,96) 1 (0,34)	140 (85,37) 24 (14,63) 0 (0)	<0,001	
Severidad, n (%)	Leve Moderada Grave Fatal	159 (82,8) 29 (15,1) 3 (1,6) 1 (0,5)	138 (52,3) 80 (30,3) 33 (12,5) 13 (4,9)	215 (73,6) 55 (18,8) 16 (5,5) 6 (2,1)	82 (50) 54 (32,9) 20 (12,2) 8 (4,9)	<0,001	
Desenlace, n (%)	Recuperado Muerte Muerte otra causa Secuela	177 (92,7) 1 (0,5) 13 (6,8) 1 (0,5)	221 (84,4) 13 (5) 28 (10,7) 2 (0,8)	255 (88,2) 6 (2,1) 28 (9,7) 3 (1)	143 (87,2) 8 (4,9) 13 (7,9) 0 (0)	0,927	
Hepatopatía previa, n (%)	No Si	184 (95,8) 8 (4,17)	231 (87,83) 32 (12,17)	269 (92,12) 23 (7,88)	146 (89,57) 17 (10,43)	0,26	
Peso (Kg), media (DE)	70 (15,39)	71,7 (15,36)	0,168	71,7 (15,85)	69,8 (14,49)	0,35	
Talla (cm), media (DE)	159,1 (9,7)	165,6 (95,95)	0,769	164,6 (92,07)	160 (9,25)	0,478	
Albumina en sangre, media (DE)	3,3 (0,56)	3,2 (0,55)	0,825	3,3 (0,54)	3,2 (0,56)	0,738	
IMC, media (DE)	27,7 (5,27)	28 (5,85)	0,353	28,3 (6,05)	27,2 (4,65)	0,135	
Hipertensión arterial, n (%)	No Si	64 (33,33) 128 (66,67)	64 (24,24) 200 (75,76)	86 (29,45) 206 (70,55)	42 (25,61) 122 (74,39)	0,443	
Dislipemia, n (%)	No Si	111 (57,81) 81 (42,19)	161 (60,98) 103 (39,02)	172 (58,9) 120 (41,1)	100 (60,98) 64 (39,02)	0,739	
Diabetes Mellitus, n (%)	No Si	150 (78,13) 42 (21,88)	175 (66,29) 89 (33,71)	210 (71,92) 82 (28,08)	115 (70,12) 49 (29,88)	0,765	
Hábito tabáquico, n (%)	No Fumador Ex - Fumador	133 (69,27) 20 (10,42) 39 (20,31)	175 (66,29) 23 (8,71) 66 (25)	194 (66,44) 35 (11,99) 63 (21,58)	114 (69,51) 8 (4,88) 42 (25,61)	0,82	
Hábito alcohólico, n (%)	No Alcoholismo EX-Alcoholismo	161 (83,85) 21 (10,94) 10 (5,21)	219 (82,95) 32 (12,12) 13 (4,92)	241 (82,53) 34 (11,64) 17 (5,82)	139 (84,76) 19 (11,59) 6 (3,66)	0,499	
Cronificación de hepatitis, n (%)	No Cronificación Cronificación	190 (98,96) 2 (1,04)	259 (98,11) 5 (1,89)	287 (98,29) 5 (1,71)	162 (98,78) 2 (1,22)	0,989	
Parámetros de laboratorio normalizados							
ALT, media (DE)	Basal	0,61 (0,44)	0,64 (0,42)	0,17	0,63 (0,44)	0,63 (0,41)	0,717
	Máximo	7,1 (9,34)	13,86 (22,52)	<0,001	9,84 (18,64)	13,16 (18,19)	0,001
	Recuperado	1,31 (3,48)	2,03 (9,38)	<0,001	1,77 (8,24)	1,66 (6,15)	0,002
CAMBIO POR DIA EN ALT, media (DE)	Basal - Máximo	0,887 (3,404)	0,949 (3,201)	0,856	0,857 (2,947)	1,041 (3,824)	0,55
	Basal - recuperado	0,054 (0,515)	0,092 (0,863)	0,041	0,102 (0,918)	0,031 (0,13)	0,002
	Máximo - Recuperado	-0,517 (1,56)	-1,232 (6,937)	<0,001	-0,94 (5,929)	-0,933 (4,469)	<0,001
LDH, media (DE)	Basal	1,22 (0,34)	1,41 (1,12)	0,03	1,3 (1,04)	1,39 (0,58)	0,006
	Máximo	4,69 (11,85)	6,23 (19,25)	0,004	5,56 (13,08)	5,84 (21,47)	0,042
	Recuperado	1,55 (1,6)	1,78 (4,65)	0,47	1,89 (4,97)	1,43 (0,58)	0,372
CAMBIO POR DIA EN LDH, media (DE)	Basal - Máximo	0,419 (2,17)	0,523 (3,504)	0,248	0,725 (4,015)	0,149 (0,332)	0,75
	Basal - recuperado	0,021 (0,152)	0,026 (0,509)	0,648	0,043 (0,532)	-0,005 (0,062)	0,189
	Máximo - Recuperado	-0,343 (1,477)	-0,76 (3,347)	0,006	-0,686 (2,942)	-0,524 (2,734)	0,05
FA, media (DE)	Basal	1,03 (0,47)	3,09 (31,08)	0,7	1,04 (0,45)	4,32 (39,41)	0,948
	Máximo	3,3 (5,49)	4,47 (5,84)	0,002	3,54 (5,89)	4,75 (5,44)	<0,001
	Recuperado	1,32 (1,09)	1,65 (1,58)	0,05	1,37 (1,12)	1,76 (1,76)	0,038
CAMBIO POR	Basal - Máximo	0,13 (0,29)	0,12 (0,24)	0,77	0,12 (0,27)	0,13 (0,26)	0,564

Variable		Recog HT no	Recog HT SI	p-valor	RAM recogida no	RAM recogida SI	p-valor
DIA EN FA, media (DE)	Basal - recuperado	0,01 (0,04)	<0,01 (0,1)	0,231	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,12)	0,295
	Máximo - Recuperado	-0,09 (0,33)	-0,09 (0,19)	0,007	-0,09 (0,27)	-0,10 (0,22)	0,033
Creatinina, media (DE)	Basal	1,05 (0,33)	1,17 (0,5)	<0,001	1,09 (0,37)	1,18 (0,54)	0,019
	Máximo	4,94 (34,93)	2,25 (1,67)	0,04	3,9 (27,24)	2,22 (1,79)	0,508
	Recuperado	1,03 (0,40)	1,2 (0,65)	0,003	1,11 (0,59)	1,16 (0,52)	0,071
CAMBIO POR DIA EN Creatinina, media (DE)	Basal - Máximo	0,88 (8,99)	0,09 (0,147)	0,384	0,57 (7,05)	0,09 (0,15)	0,907
	Basal - recuperado	<0,01 (0,03)	<0,01 (0,04)	0,433	<0,01 (0,04)	<0,01 (0,02)	0,543
	Máximo - Recuperado	-0,47 (3,33)	-0,13 (0,18)	0,166	-0,31 (2,56)	-0,18 (0,72)	0,999
Bilirrubina Total, media (DE)	Basal	1,17 (0,59)	1,52 (2,71)	0,18	1,43 (2,53)	1,26 (0,75)	0,905
	Máximo	2,98 (3,01)	8,02 (13,61)	<0,001	4,93 (9,24)	7,9 (13,38)	0,001
	Recuperado	1,18 (0,96)	2,31 (5,88)	<0,001	1,64 (4,38)	2,14 (4,74)	0,001
CAMBIO POR DIA EN Bilirrubina Total, media (DE)	Basal - Máximo	0,34 (0,78)	0,56 (1,62)	0,411	0,48 (1,44)	0,46 (1,19)	0,949
	Basal - recuperado	<0,01 (0,07)	0,01 (0,13)	0,014	0,01 (0,12)	<0,01 (0,06)	0,066
	Máximo - Recuperado	-0,27 (0,36)	-0,55 (0,79)	<0,001	-0,36 (0,51)	-0,567 (0,85)	0,003
GGT, media (DE)	Basal	1,5 (1,25)	2,14 (3,32)	0,03	1,58 (1,80)	2,38 (3,68)	0,002
	Máximo	12,59 (15,94)	20,36 (23,67)	<0,001	14,22 (19,67)	22,65 (23,19)	<0,001
	Recuperado	2,6 (3,36)	5,32 (8,91)	<0,001	3,36 (6,15)	5,64 (8,74)	<0,001
CAMBIO POR DIA EN GGT, media (DE)	Basal - Máximo	0,81 (2,38)	0,91 (1,82)	0,216	0,76 (1,99)	1,039 (2,11)	0,124
	Basal - recuperado	0,03 (0,11)	0,08 (0,28)	0,001	0,04 (0,16)	0,09 (0,31)	0,021
	Máximo - Recuperado	-0,45 (1,08)	-0,72 (1,45)	<0,001	-0,50 (1,23)	-0,79 (1,45)	<0,001
ACTP, media (DE)	Basal	1,07 (0,15)	1,04 (0,18)	0,17	1,05 (0,16)	1,06 (0,17)	0,468
	Máximo	0,76 (0,31)	0,7 (0,33)	0,06	0,72 (0,32)	0,74 (0,32)	0,557
	Recuperado	1,05 (0,18)	1,02 (0,19)	0,06	1,02 (0,20)	1,06 (0,16)	0,133
CAMBIO POR DIA EN ACTP, media (DE)	Basal - Máximo	-0,05 (0,08)	-0,05 (0,09)	0,207	-0,05 (0,09)	-0,05 (0,08)	0,594
	Basal - recuperado	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	0,949	<0,01 (0,02)	<0,01 (0,02)	0,292
	Máximo - Recuperado	0,06 (0,08)	0,07 (0,14)	0,406	0,07 (0,13)	0,05 (0,09)	0,207
pH, media (DE)	Basal	1 (<0,01)	1 (0,01)	0,52	1 (0,01)	1 (0,01)	0,341
	Máximo	1 (0,02)	0,99 (0,02)	0,03	1 (0,02)	0,99 (0,02)	0,052
	Recuperado	1 (0,01)	1 (0,01)	0,36	1 (0,01)	1 (0,01)	0,26
CAMBIO POR DIA EN pH, media (DE)	Basal - Máximo	<0,01 (<0,01)	-0,002 (<0,01)	0,006	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,139
	Basal - recuperado	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,209	<0,01 (<0,01)	<0,01 (<0,01)	0,013
	Máximo - Recuperado	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,073	<0,01 (0,01)	<0,01 (0,01)	0,068
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,36 (0,49)	0,4 (0,47)	0,28	0,37 (0,49)	0,39 (0,47)	0,442
	Máximo	2,09 (6,69)	1,87 (3,46)	0,58	2,01 (5,75)	1,89 (3,71)	0,67
	Recuperado	0,6 (1,86)	0,48 (0,56)	0,53	0,56 (1,55)	0,49 (0,57)	0,976
CAMBIO POR DIA EN eosinofilia, media (DE)	Basal - Máximo	0,297(1,58)	0,16 (0,28)	0,269	0,25 (1,31)	0,17 (0,28)	0,795
	Basal - recuperado	0,02 (0,15)	<0,01 (0,08)	0,048	0,01 (0,14)	0,01 (0,06)	0,587
	Máximo - Recuperado	-0,25 (1,04)	-0,20 (0,53)	0,179	-0,23 (0,91)	-0,21 (0,53)	0,021

HT-Hipertransaminasas, RAM- reacción adversa a medicamentos, DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, Polifarmacia- >5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial, DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HC- Historia clínica, ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA- fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gamma-glutiltrasferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%),Creatinina (mg/dl), Eo-Eosinofilia (10³/μl).Ba-Basal, Máx- Máximo, Rec-Recuperado

Tabla 26. Características de las DILI según el algoritmo de causalidad RUCAM

Variable	Todos	Altamente probable	Probable	p-valor
Número de pacientes, n (%)	457	253	204	
Sexo mujer, n (%)	76,6 (7,92)	77,3 (8,1)	75,6 (7,68)	0,023
Edad, años, media (DE)	246 (53,83)	138 (54,5)	108 (52,94)	0,804
DILI durante la hospitalización, n (%)	316 (69,15)	158 (62,5)	158 (77,45)	0,001
Prolongación de hospitalización, días, media (DE)	14,3 (24,13)	14,9 (25,9)	13,5 (21,73)	0,952
Antecedente de RAM, n (%)				0,461
	No	399 (87,31)	224 (88,5)	175 (85,78)
	Si	58 (12,69)	29 (11,5)	29 (14,22)
Fenotipo DILI, n (%)				0,050
	Hepato-celular	243 (53,41)	129 (51,2)	114 (56,16)
	Mixto	85 (18,68)	38 (15,1)	47 (23,15)
	Colestásico	127 (27,91)	85 (33,7)	42 (20,69)
Número fármacos, media (DE)	8,7 (4,19)	8,6 (4,3)	8,8 (3,99)	0,511
Polifarmacia, n (%)	382 (83,59)	210 (83)	172 (84,31)	0,804
Severidad, n (%)				<0,001
	Leve	297 (64,99)	134 (53)	163 (79,9)
	Moderada	109 (23,85)	80 (31,6)	29 (14,22)
	Grave	36 (7,88)	30 (11,9)	6 (2,94)
	Fatal	15 (3,28)	9 (3,6)	6 (2,94)
Desenlace, n (%)				0,346
	Recuperado	398 (87,67)	217 (86,5)	181 (89,16)
	Muerte	15 (3,3)	9 (3,6)	6 (2,96)
	Muerte otra causa	41 (9,03)	25 (10)	16 (7,88)
	Secuela	3 (0,66)	2 (0,8)	1 (0,49)
Hepatopatía previa, n (%)				0,037
	No	416 (91,23)	224 (88,9)	192 (94,12)
	Si	40 (8,77)	28 (11,1)	12 (5,88)
Peso (Kg), media (DE)	71,1 (15,36)	70,8 (15,1)	71,4 (15,71)	0,845
Talla (cm), media (DE)	163 (73,73)	165,8 (98,3)	159,4 (9,08)	0,911
Albúmina en sangre, media (DE)	3,2 (0,55)	3,2 (0,6)	3,2 (0,53)	0,727
IMC, media (DE)	27,9 (5,6)	27,5 (5,4)	28,4 (5,81)	0,315
Hipertensión arterial, n (%)				0,922
	No	130 (28,45)	71 (28,1)	59 (28,92)
	Si	327 (71,55)	182 (71,9)	145 (71,08)
Dislipemia, n (%)				0,971
	No	274 (59,96)	151 (59,7)	123 (60,29)
	Si	183 (40,04)	102 (40,3)	81 (39,71)
Diabetes Mellitus, n (%)				0,116
	No	327 (71,55)	173 (68,4)	154 (75,49)
	Si	130 (28,45)	80 (31,6)	50 (24,51)
Hábito tabáquico, n (%)				0,032
	No	309 (67,61)	183 (72,3)	126 (61,76)
	Fumador	43 (9,41)	17 (6,7)	26 (12,75)
	Ex - Fumador	105 (22,98)	53 (20,9)	52 (25,49)
Hábito alcohólico, n (%)				0,462
	No	381 (83,37)	213 (84,2)	168 (82,35)
	Alcoholismo	53 (11,6)	33 (13)	20 (9,8)
	EX-Alcoholismo	23 (5,03)	7 (2,8)	16 (7,84)
Cronificación de hepatitis, n (%)				0,774
	No Cronificación	450 (98,47)	249 (98,4)	201 (98,53)
	Cronificación	7 (1,53)	4 (1,6)	3 (1,47)
Recogida hipertransaminasas en HC, n (%)				<0,001
	NO	192 (42,2)	62 (24,5)	130 (64,36)
	Si	263 (57,8)	191 (75,5)	72 (35,64)
Recogida RAM en HC, n (%)				<0,001
	NO	291 (63,96)	113 (44,7)	178 (88,12)
	Si	164 (36,04)	140 (55,3)	24 (11,88)
<i>Parámetros de laboratorio normalizados</i>				
ALT, media (DE)				0,806
	Basal	0,6 (0,4)	0,6 (0,5)	0,6 (0,4)
	Máximo	11 (18,5)	13,7 (20,7)	7,8 (14,7)
	Recuperado	1,7 (7,5)	2 (8,6)	1,4 (5,8)
LDH, media (DE)				0,024
	Basal	1,3 (0,9)	1,4 (1,1)	1,2 (0,5)
	Máximo	5,7 (16,9)	6,1 (18,9)	5 (13,2)
	Recuperado	1,7 (3,8)	1,9 (4,8)	1,3 (0,6)
FA, media (DE)				0,282
	Basal	2,2 (23,5)	3,2 (31,8)	1,1 (0,4)
	Máximo	4 (5,7)	4,4 (5,2)	3,5 (6,5)
	Recuperado	1,5 (1,4)	1,7 (1,6)	1,3 (1)
Creatinina, media (DE)				0,016
	Basal	1,1 (0,4)	1,2 (0,5)	1,1 (0,4)
	Máximo	3,3 (21,3)	4,1 (27,7)	2 (1,2)
	Recuperado	1,1 (0,6)	1,2 (0,6)	1,1 (0,5)
Bilirrubina Total, media (DE)				0,135
	Basal	1,4 (2,1)	1,4 (1,5)	1,3 (2,6)
	Máximo	6,2 (11,4)	6,8 (10,4)	5,4 (12,9)
	Recuperado	1,9 (5)	1,9 (2,6)	2 (6,9)
GGT, media (DE)				0,366
	Basal	1,9 (2,7)	1,9 (2,5)	1,9 (2,9)
	Máximo	17,6 (21,5)	20,6 (23,4)	13,1 (17,5)
	Recuperado	4,2 (7,3)	5,2 (9,1)	2,9 (3,2)
ACTP, media (DE)				0,560
	Basal	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)
	Máximo	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)
	Recuperado	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)

Variable		Todos	Altamente probable	Probable	p-valor
pH, media (DE)	Basal	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0,582
	Máximo	1 (0)	1 (0)	1 (0)	
	Recuperado	4 (53,6)	1 (0,1)	8,1 (82,1)	
Eosinofilia, media (DE)	Basal	0,4 (0,5)	0,4 (0,5)	0,3 (0,5)	0,040
	Máximo	2 (5,1)	2,1 (6,2)	1,7 (3,2)	
	Recuperado	0,5 (1,3)	0,5 (0,6)	0,6 (1,8)	

DE -desviación estándar, DILI - Drugs induce liver injury, RAM-reacción adversa a medicamento, Polifarmacia->5 medicamentos concomitantes, IMC-índice de masa corporal, HTA- hipertensión arterial, DL-Dislipemia, DM-Diabetes mellitus, HT- Hipertransaminasas, HC-Historia clínica, ALT - Alaninotransferasa(U/L), LDH- lactato deshidrogenasa (U/L), FA-fosfatasa alcalina (U/L), GGT- gama-glutiltransferasa (U/L), BT-Bilirrubina total (mg/dl), ACTP actividad de tromboplastina(%), Creatinina (mg/dl), Eo-Eosinofilia (10³/μl).

Tabla 27. Modelos logísticos - Fenotipo Hepatocelular vs. Colestásica/mixta

Variable		fenotipo hepatocelular				AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
		P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup.			
TODOS	Edad	0,391	1,010	0,99	1,03	0,536	0,48	0,59
	Sexo	0,546	1,122	0,77	1,63			
Grupo A	Edad	0,416	1,010	0,99	1,03	0,546	0,49	0,60
	Sexo	0,553	1,120	0,77	1,63			
	Grupo A	0,400	1,365	0,66	2,82			
Grupo B	Edad	0,451	1,009	0,99	1,03	0,560	0,51	0,61
	Sexo	0,666	1,086	0,75	1,58			
	Grupo B	0,047	2,053	1,01	4,18			
Grupo C	Edad	0,463	1,009	0,99	1,03	0,535	0,48	0,59
	Sexo	0,492	1,140	0,78	1,66			
	Grupo C	0,268	1,326	0,81	2,18			
Grupo D	Edad	0,352	1,011	0,99	1,04	0,542	0,49	0,59
	Sexo	0,582	1,110	0,76	1,61			
	Grupo D	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo G	Edad	0,351	1,011	0,99	1,04	0,543	0,49	0,60
	Sexo	0,610	1,102	0,76	1,60			
	Grupo G	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo H	Edad	0,392	1,010	0,99	1,03	0,536	0,48	0,59
	Sexo	0,546	1,122	0,77	1,63			
	Grupo H	0,927	0,912	0,13	6,55			
Grupo J	Edad	0,417	1,010	0,99	1,03	0,564	0,51	0,62
	Sexo	0,650	1,091	0,75	1,59			
	Grupo J	0,053	0,693	0,48	1,01			
Grupo L	Edad	0,460	1,009	0,99	1,03	0,541	0,49	0,59
	Sexo	0,554	1,119	0,77	1,63			
	Grupo L	0,433	0,804	0,47	1,39			
Grupo M	Edad	0,393	1,010	0,99	1,03	0,552	0,50	0,60
	Sexo	0,490	1,141	0,78	1,66			
	Grupo M	0,144	0,597	0,30	1,19			
Grupo N	Edad	0,396	1,010	0,99	1,03	0,547	0,49	0,60
	Sexo	0,627	1,098	0,75	1,60			
	Grupo N	0,355	1,221	0,80	1,86			
Grupo P	Edad	0,386	1,010	0,99	1,03	0,540	0,49	0,59
	Sexo	0,516	1,132	0,78	1,64			
	Grupo P	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo R	Edad	0,391	1,010	0,99	1,03	0,539	0,49	0,59
	Sexo	0,568	1,115	0,77	1,62			
	Grupo R	0,410	2,600	0,27	25,25			
Grupo V	Edad	0,336	1,012	0,99	1,04	0,542	0,49	0,59
	Sexo	0,523	1,129	0,78	1,64			
	Grupo V	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo B01	Edad	0,414	1,010	0,99	1,03	0,560	0,51	0,61
	Sexo	0,668	1,086	0,75	1,58			
	Subgrupo B01	0,051	2,223	1,00	4,96			
Subgrupo C10	Edad	0,399	1,010	0,99	1,03	0,538	0,49	0,59
	Sexo	0,543	1,123	0,77	1,63			
	Subgrupo C10	0,915	1,033	0,56	1,89			
Subgrupo J01	Edad	0,389	1,010	0,99	1,03	0,576	0,52	0,63
	Sexo	0,661	1,088	0,75	1,58			
	Subgrupo J01	0,014	0,623	0,43	0,91			
Subgrupo L01	Edad	0,468	1,009	0,99	1,03	0,540	0,49	0,59
	Sexo	0,580	1,111	0,76	1,61			
	Subgrupo L01	0,485	0,778	0,38	1,57			
Subgrupo L04	Edad	0,392	1,010	0,99	1,03	0,536	0,48	0,59
	Sexo	0,545	1,122	0,77	1,63			
	Subgrupo L04	0,964	0,979	0,39	2,46			
Subgrupo M01	Edad	0,407	1,010	0,99	1,03	0,538	0,49	0,59
	Sexo	0,503	1,137	0,78	1,65			
	Subgrupo M01	0,449	0,749	0,36	1,58			
Subgrupo N02	Edad	0,448	1,009	0,99	1,03	0,577	0,52	0,63
	Sexo	0,820	1,045	0,72	1,53			
	Subgrupo N02	0,011	1,978	1,17	3,34			
Subgrupo N05	Edad	0,388	1,010	0,99	1,03	0,544	0,49	0,60
	Sexo	0,567	1,115	0,77	1,62			
	Subgrupo N05	0,654	1,253	0,47	3,36			
Subgrupo N06	Edad	0,439	1,009	0,99	1,03	0,561	0,51	0,61

Variable	fenotipo hepatocelular					AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
	P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup.				
	Sexo	0,543	1,123	0,77	1,63			
	Subgrupo N06	0,025	0,306	0,11	0,86			
Amoxicilina/ Clavulánico	Edad	0,304	1,013	0,99	1,04	0,558	0,51	0,61
	Sexo	0,604	1,104	0,76	1,61			
	Amox/clavu	0,143	0,616	0,32	1,18			
Atorvastatina	Edad	0,378	1,011	0,99	1,03	0,534	0,48	0,59
	Sexo	0,558	1,118	0,77	1,62			
	Atorvas	0,786	0,911	0,46	1,79			
Cefazolina	Edad	0,383	1,011	0,99	1,03	0,538	0,49	0,59
	Sexo	0,533	1,127	0,77	1,64			
	Cefazolina	0,826	0,905	0,37	2,20			
Levofloxacino	Edad	0,427	1,010	0,99	1,03	0,542	0,49	0,59
	Sexo	0,515	1,132	0,78	1,65			
	Levoflo	0,422	1,449	0,59	3,58			
Paracetamol	Edad	0,571	1,007	0,98	1,03	0,571	0,52	0,62
	Sexo	0,787	1,053	0,72	1,54			
	parace	0,008	2,416	1,25	4,65			
Metamizol	Edad	0,393	1,010	0,99	1,03	0,536	0,48	0,59
	Sexo	0,552	1,120	0,77	1,63			
	Metami	0,872	1,081	0,42	2,80			
Meropenem	Edad	0,477	1,009	0,98	1,03	0,544	0,49	0,60
	Sexo	0,547	1,121	0,77	1,63			
	Merope	0,396	0,650	0,24	1,76			
Comorbilidades	Edad	0,481	1,010	0,98	1,04	0,561	0,51	0,61
	Sexo	0,313	1,241	0,82	1,89			
	IMC	0,615	0,990	0,95	1,03			
	HTA	0,415	1,231	0,75	2,03			
	DL	0,888	0,969	0,63	1,50			
	DM	0,529	0,854	0,52	1,40			
ALT basal norm	Edad	0,250	1,015	0,99	1,04	0,553	0,50	0,61
	Sexo	0,701	1,078	0,74	1,58			
	ALT basal norm	0,471	0,847	0,54	1,33			
ALT máx norm	Edad	0,511	1,008	0,98	1,03	0,605	0,55	0,66
	Sexo	0,391	1,182	0,81	1,73			
	ALT máx norm	0,001	1,031	1,01	1,05			
LDH basal norm	Edad	0,452	1,010	0,98	1,04	0,539	0,49	0,59
	Sexo	0,774	1,064	0,70	1,63			
	LDH basal norm	0,405	1,143	0,84	1,56			
LDH máx norm	Edad	0,059	1,027	1,00	1,06	0,623	0,57	0,67
	Sexo	0,438	1,181	0,78	1,80			
	LDH máx norm	0,017	1,055	1,01	1,10			
FA basal norm	Edad	0,071	1,024	1,00	1,05	0,616	0,56	0,67
	Sexo	0,505	1,147	0,77	1,71			
	FA basal norm	<0,001	0,395	0,24	0,65			
FA máx norm	Edad	0,149	1,021	0,99	1,05	0,761	0,72	0,80
	Sexo	0,639	1,114	0,71	1,75			
	FA máx norm	<0,001	0,796	0,72	0,88			
Creat basal norm	Edad	0,432	1,010	0,99	1,03	0,542	0,49	0,59
	Sexo	0,521	1,137	0,77	1,68			
	Creat basal norm	0,338	1,255	0,79	2,00			
Creat máx norm	Edad	0,899	1,002	0,98	1,03	0,571	0,52	0,62
	Sexo	0,194	1,322	0,87	2,02			
	Creat máx norm	0,029	1,181	1,02	1,37			
BT basal norm	Edad	0,231	1,015	0,99	1,04	0,536	0,48	0,59
	Sexo	0,814	1,047	0,71	1,54			
	BT basal norm	0,130	0,827	0,65	1,06			
BT Máx norm	Edad	0,651	1,006	0,98	1,03	0,578	0,53	0,63
	Sexo	0,722	1,080	0,71	1,65			
	BT Máx norm	0,004	0,956	0,93	0,99			
GGT basal norm	Edad	0,262	1,015	0,99	1,04	0,640	0,59	0,69
	Sexo	0,834	1,044	0,70	1,56			
	GGT basal norm	<0,001	0,672	0,57	0,80			
GGT máx norm	Edad	0,785	1,004	0,98	1,03	0,718	0,67	0,76
	Sexo	0,684	1,090	0,72	1,65			
	GGT máx norm	<0,001	0,967	0,95	0,98			
ACTP basal norm	Edad	0,459	1,009	0,98	1,03	0,553	0,50	0,61
	Sexo	0,452	1,161	0,79	1,71			
	ACTP basal norm	0,220	0,481	0,15	1,55			
ACTP máx norm	Edad	0,187	1,018	0,99	1,04	0,558	0,51	0,61

Variable	fenotipo hepatocelular					AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
	P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup.				
	Sexo	0,643	1,101	0,73	1,65			
	ACTP máx norm	0,467	0,791	0,42	1,49			
pH basal norm	Edad	0,415	1,011	0,98	1,04	0,548	0,50	0,60
	Sexo	0,513	1,148	0,76	1,74			
	pH basal norm	0,651	NA*	NA*	NA*			
pH máx norm	Edad	0,017	1,046	1,01	1,08	0,622	0,57	0,67
	Sexo	0,338	0,774	0,46	1,31			
	pH máx norm	0,083	<0,001	0,00	3,81			
Eo. basal norm	Edad	0,301	1,013	0,99	1,04	0,570	0,52	0,62
	Sexo	0,432	1,166	0,80	1,71			
	Eo. basal norm	0,019	0,604	0,40	0,92			
Eo. máx norm	Edad	0,364	1,012	0,99	1,04	0,540	0,49	0,59
	Sexo	0,824	1,049	0,69	1,59			
	Eo. máx norm	0,617	0,989	0,95	1,03			

*OR-Odds Ratio, intervalo de confianza 95- Lim.Inf. - límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 28. Modelos logísticos - Severidad (moderada/severa vs. leve)

Variable		Severidad moderada-grave/leve					AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
		P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim.Sup	.			
TODOS	Edad	0,289	1,014	0,989	1,039	0,5819	0,526	0,63	
	Sexo	0,003	0,556	0,375	0,824				
Grupo A	Edad	0,348	1,012	0,987	1,038	0,5972	0,54	0,65	
	Sexo	0,003	0,548	0,368	0,815				
	Grupo A	0,015	2,447	1,187	5,045				
Grupo B	Edad	0,263	1,014	0,989	1,040	0,586	0,53	0,64	
	Sexo	0,005	0,565	0,381	0,839				
	Grupo B	0,278	0,658	0,309	1,401				
Grupo C	Edad	0,448	1,010	0,985	1,036	0,619	0,56	0,67	
	Sexo	0,006	0,574	0,386	0,854				
	Grupo C	0,005	2,036	1,234	3,359				
Grupo D	Edad	0,310	1,013	0,988	1,039	0,582	0,53	0,64	
	Sexo	0,004	0,559	0,377	0,829				
	Grupo D	1,000	NA*	NA*	NA*				
Grupo G	Edad	0,234	1,015	0,990	1,041	0,592	0,54	0,65	
	Sexo	0,002	0,537	0,361	0,798				
	Grupo G	1,000	NA*	NA*	NA*				
Grupo H	Edad	0,295	1,013	0,988	1,039	0,582	0,53	0,64	
	Sexo	0,003	0,555	0,375	0,824				
	Grupo H	0,686	0,624	0,064	6,139				
Grupo J	Edad	0,293	1,013	0,989	1,039	0,584	0,53	0,64	
	Sexo	0,003	0,549	0,370	0,816				
	Grupo J	0,508	0,875	0,591	1,298				
Grupo L	Edad	0,226	1,016	0,990	1,042	0,589	0,53	0,65	
	Sexo	0,004	0,557	0,375	0,826				
	Grupo L	0,259	1,384	0,787	2,432				
Grupo M	Edad	0,288	1,014	0,989	1,039	0,5880	0,53	0,64	
	Sexo	0,004	0,562	0,379	0,834				
	Grupo M	0,249	0,630	0,286	1,384				
Grupo N	Edad	0,284	1,014	0,989	1,039	0,6129	0,56	0,67	
	Sexo	0,011	0,596	0,400	0,888				
	Grupo N	0,002	0,468	0,288	0,760				
Grupo P	Edad	0,287	1,014	0,989	1,039	0,5827	0,53	0,64	
	Sexo	0,004	0,559	0,377	0,829				
	Grupo P	1,000	NA*	NA*	NA*				
Grupo R	Edad	0,288	1,014	0,989	1,039	0,5908	0,54	0,65	
	Sexo	0,003	0,546	0,367	0,810				
	Grupo R	0,106	6,607	0,670	65,117				
Grupo V	Edad	0,262	1,014	0,989	1,040	0,5833	0,53	0,64	
	Sexo	0,004	0,558	0,376	0,827				
	Grupo V	1,000	NA*	NA*	NA*				
Subgrupo B01	Edad	0,277	1,014	0,989	1,039	0,5833	0,53	0,64	
	Sexo	0,005	0,568	0,382	0,843				
	Subgrupo B01	0,202	0,567	0,237	1,357				
Subgrupo C10	Edad	0,434	1,010	0,985	1,036	0,6150	0,56	0,67	
	Sexo	0,005	0,568	0,382	0,845				
	Subgrupo C10	0,007	2,324	1,260	4,288				
Subgrupo J01	Edad	0,289	1,014	0,989	1,039	0,5817	0,53	0,64	
	Sexo	0,004	0,556	0,374	0,825				
	Subgrupo J01	0,989	1,003	0,674	1,491				
Subgrupo L01	Edad	0,310	1,013	0,988	1,039	0,5828	0,53	0,64	
	Sexo	0,003	0,554	0,373	0,823				
	Subgrupo L01	0,861	0,935	0,443	1,975				
Subgrupo L04	Edad	0,273	1,014	0,989	1,040	0,5872	0,53	0,64	
	Sexo	0,003	0,549	0,369	0,814				
	Subgrupo L04	0,369	1,543	0,599	3,980				
Subgrupo M01	Edad	0,309	1,013	0,988	1,039	0,5865	0,53	0,64	
	Sexo	0,005	0,567	0,382	0,841				
	Subgrupo M01	0,263	0,606	0,252	1,456				
Subgrupo N02	Edad	0,241	1,015	0,990	1,041	0,6188	0,56	0,67	
	Sexo	0,018	0,618	0,414	0,922				
	Subgrupo N02	<0,001	0,285	0,145	0,560				
Subgrupo N05	Edad	0,285	1,014	0,989	1,039	0,5805	0,52	0,64	
	Sexo	0,003	0,550	0,370	0,816				
	Subgrupo N05	0,447	1,474	0,542	4,007				
Subgrupo N06	Edad	0,285	1,014	0,989	1,039	0,5828	0,53	0,64	

Variable	Severidad moderada-grave/leve						
	P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim.Sup	AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
	Sexo	0,003	0,556	0,375	0,824		
	Subgrupo N06	0,838	1,105	0,422	2,898		
Amoxicilina/ Clavulánico	Edad	0,405	1,011	0,986	1,036	0,5898	0,53
	Sexo	0,005	0,565	0,381	0,840		
	Amox/clavu	0,057	1,879	0,982	3,593		
Atorvastatina	Edad	0,350	1,012	0,987	1,038	0,5901	0,53
	Sexo	0,004	0,563	0,379	0,836		
	Atorvas	0,220	1,537	0,773	3,056		
Cefazolina	Edad	0,228	1,015	0,990	1,041	0,5867	0,53
	Sexo	0,006	0,576	0,388	0,856		
	Cefazolina	0,078	0,325	0,093	1,136		
Levofloxacinó	Edad	0,345	1,012	0,987	1,038	0,5919	0,54
	Sexo	0,005	0,564	0,380	0,838		
	Levoflo	0,140	1,956	0,803	4,763		
Paracetamol	Edad	0,177	1,017	0,992	1,043	0,6095	0,55
	Sexo	0,012	0,599	0,402	0,892		
	parace	0,003	0,287	0,125	0,660		
Metamizol	Edad	0,281	1,014	0,989	1,039	0,5834	0,53
	Sexo	0,004	0,561	0,378	0,832		
	Metami	0,302	0,550	0,177	1,713		
Meropenem	Edad	0,368	1,012	0,986	1,037	0,5795	0,52
	Sexo	0,003	0,555	0,374	0,823		
	Merope	0,352	0,577	0,181	1,837		
Comorbilidades	Edad	0,268	1,017	0,987	1,049	0,5983	0,54
	Sexo	0,010	0,558	0,358	0,868		
	IMC	0,160	1,030	0,989	1,072		
	HTA	0,295	0,755	0,446	1,278		
	DL	0,854	1,044	0,661	1,648		
	DM	0,665	1,121	0,669	1,876		
ALT basal norm	Edad	0,260	1,015	0,989	1,042	0,5739	0,52
	Sexo	0,011	0,590	0,394	0,884		
	ALT basal norm	0,233	1,328	0,833	2,117		
ALT máx norm	Edad	0,367	1,013	0,985	1,040	0,7255	0,68
	Sexo	0,016	0,593	0,387	0,907		
	ALT máx. norm	<0,001	1,078	1,052	1,104		
LDH basal norm	Edad	0,216	1,018	0,990	1,046	0,5886	0,53
	Sexo	0,021	0,592	0,379	0,924		
	LDH basal norm	0,226	1,276	0,860	1,894		
LDH máx norm	Edad	0,704	1,006	0,977	1,035	0,6864	0,63
	Sexo	0,050	0,639	0,409	0,999		
	LDH máx norm	<0,001	1,174	1,085	1,270		
FA basal norm	Edad	0,271	1,015	0,988	1,042	0,5764	0,52
	Sexo	0,015	0,600	0,397	0,907		
	FA basal norm	0,639	0,993	0,966	1,021		
FA máx norm	Edad	0,973	1,001	0,972	1,030	0,7096	0,66
	Sexo	0,025	0,588	0,370	0,935		
	FA máx. norm	<0,001	1,197	1,101	1,301		
Creat basal norm	Edad	0,348	1,012	0,987	1,039	0,5848	0,53
	Sexo	0,006	0,564	0,374	0,851		
	Creat basal norm	0,754	1,076	0,681	1,699		
Creat máx norm	Edad	0,388	1,012	0,985	1,039	0,6013	0,54
	Sexo	0,076	0,675	0,438	1,041		
	Creat máx. norm	0,035	1,162	1,011	1,336		
BT basal norm	Edad	0,574	1,008	0,981	1,036	0,6956	0,65
	Sexo	0,139	0,720	0,466	1,112		
	BT basal norm	<0,001	3,495	2,308	5,292		
BT Máx norm	Edad	0,231	1,028	0,982	1,077	0,9446	0,92
	Sexo	0,860	0,938	0,458	1,919		
	BT Máx norm	<0,001	4,253	3,094	5,846		
GGT basal norm	Edad	0,258	1,015	0,989	1,042	0,5983	0,54
	Sexo	0,014	0,599	0,398	0,901		
	GGT basal norm	0,084	1,071	0,991	1,159		
GGT máx norm	Edad	0,176	1,019	0,992	1,046	0,6633	0,61
	Sexo	0,008	0,558	0,363	0,857		
	GGT máx. norm	<0,001	1,029	1,016	1,043		
ACTP basal norm	Edad	0,582	1,007	0,981	1,034	0,6008	0,55
	Sexo	0,015	0,600	0,398	0,905		
	ACTP basal norm	0,036	0,279	0,085	0,920		
ACTP máx norm	Edad	0,388	1,012	0,985	1,040	0,6182	0,56

Variable	Severidad moderada-grave/leve					AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
	P-valor	OR	Lim. Inf.	Lim.Sup	.			
	Sexo	0,032	0,628	0,411	0,960			
	ACTP máx. norm	0,003	0,372	0,192	0,721			
pH basal norm	Edad	0,557	1,008	0,981	1,036	0,5595	0,50	0,62
	Sexo	0,053	0,654	0,426	1,005			
	pH basal norm	0,934	NA*	NA*	NA*			
pH máx norm	Edad	0,828	0,996	0,960	1,033	0,6316	0,58	0,69
	Sexo	0,010	0,495	0,290	0,845			
	pH máx norm	0,021	0,000	0,000	0,130			
Eo. basal norm	Edad	0,375	1,012	0,986	1,038	0,5804	0,52	0,64
	Sexo	0,003	0,543	0,363	0,810			
	Eo. basal norm	0,405	1,187	0,793	1,775			
Eo. máx norm	Edad	0,842	1,003	0,975	1,032	0,5954	0,54	0,65
	Sexo	0,006	0,536	0,343	0,838			
	Eo. máx. norm	0,761	1,006	0,965	1,049			

*OR-Odds Ratio, Lim.Inf. - límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotransferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 29. Modelos logísticos - Causa (Durante hospitalización vs. Causan hospitalización)

Variable		P-valor	OR	DILI durante hospitalización			Lim. Inf.	Lim. Sup.
				Lim. Inf.	Lim.Su p.	AUC		
TODOS	Edad	0,162	0,982	0,96	1,01	0,5439	0,49	0,60
	Sexo	0,946	0,986	0,66	1,48			
Grupo A	Edad	0,203	0,984	0,96	1,01	0,5745	0,52	0,63
	Sexo	0,971	0,993	0,66	1,49			
Grupo B	Grupo A	0,013	0,402	0,20	0,82	0,5420	0,49	0,60
	Edad	0,155	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,913	0,978	0,65	1,47			
Grupo C	Grupo B	0,620	1,204	0,58	2,51	0,5856	0,53	0,64
	Edad	0,297	0,986	0,96	1,01			
	Sexo	0,748	0,935	0,62	1,41			
Grupo D	Grupo C	0,001	0,432	0,26	0,71	0,5509	0,49	0,61
	Edad	0,130	0,981	0,96	1,01			
	Sexo	0,984	1,004	0,67	1,51			
Grupo G	Grupo D	1,000	NA*	NA*	NA*	0,5454	0,49	0,60
	Edad	0,179	0,983	0,96	1,01			
	Sexo	0,897	0,974	0,65	1,46			
Grupo H	Grupo G	1,000	NA*	NA*	NA*	0,5486	0,49	0,60
	Edad	0,175	0,983	0,96	1,01			
	Sexo	0,944	0,986	0,66	1,48			
Grupo J	Grupo H	1,000	NA*	NA*	NA*	0,6026	0,55	0,66
	Edad	0,182	0,983	0,96	1,01			
	Sexo	0,820	1,049	0,70	1,58			
Grupo L	Grupo J	0,001	2,095	1,38	3,19	0,5797	0,52	0,63
	Edad	0,076	0,977	0,95	1,00			
	Sexo	0,911	0,977	0,65	1,47			
Grupo M	Grupo L	0,008	0,471	0,27	0,82	0,5408	0,48	0,60
	Edad	0,163	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,926	0,981	0,65	1,47			
Grupo N	Grupo M	0,651	1,192	0,56	2,55	0,5806	0,53	0,64
	Edad	0,153	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,695	0,922	0,61	1,39			
Grupo P	Grupo N	0,014	1,847	1,13	3,01	0,5466	0,49	0,60
	Edad	0,165	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,995	0,999	0,67	1,50			
Grupo R	Grupo P	1,000	NA*	NA*	NA*	0,5515	0,50	0,61
	Edad	0,162	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,995	1,001	0,67	1,50			
Grupo V	Grupo R	0,100	0,148	0,02	1,44	0,5470	0,49	0,60
	Edad	0,143	0,981	0,96	1,01			
	Sexo	0,927	0,981	0,66	1,47			
Subgrupo B01	Grupo V	1,000	NA*	NA*	NA*	0,5445	0,49	0,60
	Edad	0,158	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,896	0,973	0,65	1,46			
Subgrupo C10	Subgrupo B01	0,481	1,350	0,59	3,11	0,5751	0,52	0,63
	Edad	0,255	0,985	0,96	1,01			
	Sexo	0,832	0,957	0,64	1,44			
Subgrupo J01	Subgrupo C10	0,012	0,458	0,25	0,84	0,5911	0,54	0,65
	Edad	0,156	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,876	1,033	0,69	1,56			
Subgrupo L01	Subgrupo J01	0,003	1,923	1,26	2,94	0,5650	0,51	0,62
	Edad	0,088	0,978	0,95	1,00			
	Sexo	0,842	0,959	0,64	1,44			
Subgrupo L04	Subgrupo L01	0,059	0,499	0,24	1,03	0,5424	0,49	0,60
	Edad	0,168	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,926	0,981	0,65	1,47			
Subgrupo M01	Subgrupo L04	0,682	1,245	0,44	3,54	0,5381	0,48	0,59
	Edad	0,168	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,909	0,977	0,65	1,46			
Subgrupo N02	Subgrupo M01	0,612	1,243	0,54	2,88	0,5697	0,51	0,63
	Edad	0,137	0,981	0,96	1,01			
	Sexo	0,687	0,919	0,61	1,38			
Subgrupo N05	Subgrupo N02	0,031	1,932	1,06	3,52	0,5434	0,49	0,60
	Edad	0,163	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,938	0,984	0,66	1,47			
Subgrupo N06	Subgrupo N05	0,884	1,082	0,37	3,14	0,5496	0,49	0,61
	Edad	0,156	0,982	0,96	1,01			
	Sexo	0,946	0,986	0,66	1,48			

Variable		P-valor	OR	DILI durante hospitalización			AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
				Lim. Inf.	Lim. Su p.				
Amoxicilina/ Clavulánico	Subgrupo N06	0,536	0,739	0,28	1,92	0,5426	0,49	0,60	
	Edad	0,200	0,984	0,96	1,01				
	Sexo	0,906	0,976	0,65	1,46				
	Amox/clavu	0,375	0,741	0,38	1,44				
Atorvastatina	Edad	0,217	0,984	0,96	1,01	0,5561	0,50	0,61	
	Sexo	0,870	0,967	0,64	1,45				
	Atorvas	0,124	0,583	0,29	1,16				
Cefazolina	Edad	0,108	0,979	0,95	1,00	0,5743	0,52	0,63	
	Sexo	0,720	0,928	0,62	1,39				
	Cefazolina	0,023	NA*	NA*	NA*				
Levofloxacino	Edad	0,215	0,984	0,96	1,01	0,5563	0,50	0,61	
	Sexo	0,846	0,961	0,64	1,44				
	Levoflo	0,044	0,402	0,17	0,98				
Paracetamol	Edad	0,092	0,979	0,95	1,00	0,5780	0,52	0,63	
	Sexo	0,672	0,916	0,61	1,38				
	parace	0,011	2,823	1,27	6,26				
Metamizol	Edad	0,154	0,982	0,96	1,01	0,5512	0,50	0,61	
	Sexo	0,890	0,972	0,65	1,46				
	Metami	0,179	2,370	0,67	8,35				
Meropenem	Edad	0,258	0,985	0,96	1,01	0,5483	0,49	0,60	
	Sexo	0,948	0,987	0,66	1,48				
	Merope	0,133	3,152	0,70	14,12				
Comorbilidades	Edad	0,471	0,989	0,96	1,02	0,5450	0,49	0,60	
	Sexo	0,808	0,945	0,60	1,49				
	IMC	0,888	1,003	0,96	1,05				
	HTA	0,908	1,033	0,60	1,78				
	DL	0,347	0,799	0,50	1,27				
	DM	0,802	1,071	0,63	1,82				
ALT basal norm	Edad	0,287	0,985	0,96	1,01	0,5409	0,48	0,60	
	Sexo	0,844	0,959	0,63	1,46				
ALT máx norm	ALT basal norm	0,411	0,819	0,51	1,32	0,6914	0,64	0,74	
	Edad	0,269	0,985	0,96	1,01				
	Sexo	0,606	0,894	0,58	1,37				
LDH basal norm	ALT máx norm	0,000	0,953	0,93	0,97	0,5598	0,50	0,62	
	Edad	0,200	0,982	0,95	1,01				
	Sexo	0,387	0,815	0,51	1,30				
LDH máx norm	LDH basal norm	0,944	0,991	0,77	1,27	0,5984	0,54	0,65	
	Edad	0,170	0,981	0,95	1,01				
	Sexo	0,520	0,866	0,56	1,34				
FA basal norm	LDH máx norm	0,015	0,968	0,94	0,99	0,5537	0,50	0,61	
	Edad	0,120	0,979	0,95	1,01				
	Sexo	0,828	0,954	0,62	1,46				
FA máx norm	FA basal norm	0,724	1,010	0,95	1,07	0,5622	0,51	0,62	
	Edad	0,239	0,983	0,96	1,01				
	Sexo	0,361	0,804	0,50	1,28				
Creat basal norm	FA máx norm	0,740	0,993	0,96	1,03	0,5524	0,50	0,61	
	Edad	0,157	0,981	0,96	1,01				
	Sexo	0,981	1,005	0,66	1,53				
Creat máx norm	Creat basal norm	0,596	0,883	0,56	1,40	0,5555	0,50	0,61	
	Edad	0,124	0,979	0,95	1,01				
	Sexo	0,788	0,942	0,61	1,46				
BT basal norm	Creat máx norm	0,683	1,009	0,97	1,05	0,5585	0,50	0,61	
	Edad	0,117	0,979	0,95	1,01				
	Sexo	0,521	0,872	0,57	1,33				
BT Máx norm	BT basal norm	0,040	0,755	0,58	0,99	0,6521	0,60	0,70	
	Edad	0,215	0,982	0,95	1,01				
	Sexo	0,409	0,823	0,52	1,31				
GGT basal norm	BT Máx norm	<0,001	0,929	0,90	0,96	0,5555	0,50	0,61	
	Edad	0,237	0,984	0,96	1,01				
	Sexo	0,858	0,962	0,63	1,47				
GGT máx norm	GGT basal norm	0,212	0,954	0,89	1,03	0,5831	0,53	0,64	
	Edad	0,091	0,978	0,95	1,00				
	Sexo	0,543	0,876	0,57	1,34				
ACTP basal norm	GGT máx norm	0,111	0,992	0,98	1,00	0,5482	0,49	0,60	
	Edad	0,160	0,981	0,96	1,01				
	Sexo	0,837	1,045	0,69	1,59				
ACTP máx norm	ACTP basal norm	0,540	0,676	0,19	2,37	0,5622	0,51	0,62	
	Edad	0,112	0,978	0,95	1,01				
	Sexo	0,870	0,964	0,62	1,50				

Variable		P-valor	OR	DILI durante hospitalización			Lim. Inf.	Lim. Sup.
				Lim. Inf.	Lim.Su p.	AUC		
	ACTP máx norm	0,366	1,366	0,69	2,69			
pH basal norm	Edad	0,228	0,983	0,96	1,01	0,5761	0,52	0,63
	Sexo	0,744	0,928	0,59	1,45			
	pH basal norm	0,091	NA*	NA*	NA*			
pH máx norm	Edad	0,290	0,980	0,94	1,02	0,5581	0,50	0,61
	Sexo	0,788	1,080	0,62	1,89			
	pH máx norm	0,398	NA*	NA*	NA*			
Eo. basal norm	Edad	0,213	0,984	0,96	1,01	0,5385	0,48	0,59
	Sexo	0,958	1,011	0,67	1,52			
	Eo. basal norm	0,501	0,870	0,58	1,31			
Eo. máx norm	Edad	0,578	0,992	0,96	1,02	0,5239	0,47	0,58
	Sexo	0,933	1,020	0,64	1,61			
	Eo. máx norm	0,684	1,011	0,96	1,06			

*OR-Odds Ratio, IC 95% - Lim.Inf.- límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotrasferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 30. Modelos logísticos - Cronificación (Cronifica vs. No cronifica)

Variable		Cronificación						
		P-valor	OR	Lim.Inf.	Lim. Sup.	AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.
TODOS	Edad	0,126	0,914	0,82	1,03	0,6954	0,48	0,91
	Sexo	0,719	1,321	0,29	6,02			
Grupo A	Edad	0,110	0,908	0,81	1,02	0,7026	0,48	0,92
	Sexo	0,716	1,326	0,29	6,06			
	Grupo A	0,356	2,811	0,31	25,22			
Grupo B	Edad	0,136	0,917	0,82	1,03	0,7195	0,50	0,94
	Sexo	0,668	1,394	0,31	6,36			
	Grupo B	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo C	Edad	0,102	0,906	0,80	1,02	0,7122	0,49	0,93
	Sexo	0,641	1,439	0,31	6,67			
	Grupo C	0,273	2,603	0,47	14,38			
Grupo D	Edad	0,123	0,913	0,81	1,02	0,6975	0,48	0,92
	Sexo	0,709	1,336	0,29	6,09			
	Grupo D	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo G	Edad	0,181	0,920	0,81	1,04	0,7099	0,49	0,93
	Sexo	0,991	0,990	0,20	5,00			
	Grupo G	0,009	57,209	2,81	1165,58			
Grupo H	Edad	0,125	0,914	0,82	1,03	0,6981	0,48	0,92
	Sexo	0,726	1,311	0,29	5,97			
	Grupo H	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo J	Edad	0,094	0,901	0,80	1,02	0,8416	0,66	1,03
	Sexo	0,742	1,296	0,28	6,05			
	Grupo J	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo L	Edad	0,160	0,920	0,82	1,03	0,7067	0,49	0,92
	Sexo	0,716	1,325	0,29	6,05			
	Grupo L	0,381	2,125	0,39	11,48			
Grupo M	Edad	0,130	0,916	0,82	1,03	0,6913	0,47	0,91
	Sexo	0,751	1,280	0,28	5,87			
	Grupo M	0,582	1,840	0,21	16,10			
Grupo N	Edad	0,125	0,914	0,81	1,03	0,6883	0,47	0,91
	Sexo	0,727	1,311	0,29	5,99			
	Grupo N	0,840	1,187	0,22	6,29			
Grupo P	Edad	0,127	0,915	0,82	1,03	0,6958	0,48	0,92
	Sexo	0,716	1,325	0,29	6,04			
	Grupo P	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo R	Edad	0,127	0,915	0,82	1,03	0,6980	0,48	0,92
	Sexo	0,712	1,331	0,29	6,07			
	Grupo R	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo V	Edad	0,127	0,915	0,82	1,03	0,6954	0,48	0,91
	Sexo	0,718	1,322	0,29	6,02			
	Grupo V	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo B01	Edad	0,131	0,916	0,82	1,03	0,7148	0,50	0,93
	Sexo	0,681	1,374	0,30	6,27			
	Subgrupo B01	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo C10	Edad	0,088	0,901	0,80	1,02	0,7507	0,54	0,96
	Sexo	0,599	1,514	0,32	7,11			
	Subgrupo C10	0,073	4,902	0,86	27,85			
Subgrupo J01	Edad	0,107	0,907	0,80	1,02	0,8242	0,63	1,01
	Sexo	0,738	1,300	0,28	6,05			
	Subgrupo J01	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo L01	Edad	0,142	0,917	0,82	1,03	0,7015	0,48	0,92
	Sexo	0,693	1,361	0,30	6,28			
	Subgrupo L01	0,703	1,529	0,17	13,62			
Subgrupo L04	Edad	0,119	0,912	0,81	1,02	0,7130	0,50	0,93
	Sexo	0,667	1,396	0,31	6,39			
	Subgrupo L04	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo M01	Edad	0,118	0,912	0,81	1,02	0,7200	0,50	0,94
	Sexo	0,672	1,388	0,30	6,34			
	Subgrupo M01	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo N02	Edad	0,153	0,921	0,82	1,03	0,7406	0,53	0,95
	Sexo	0,666	1,396	0,31	6,35			
	Subgrupo N02	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo N05	Edad	0,125	0,915	0,82	1,03	0,7068	0,49	0,92
	Sexo	0,688	1,364	0,30	6,22			
	Subgrupo N05	1,000	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo N06	Edad	0,149	0,919	0,82	1,03	0,7469	0,54	0,96

Variable	P-valor	OR	Cronificación		AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.				
	Sexo	0,716	1,331	0,28	6,22			
	Subgrupo N06	0,011	9,424	1,67	53,31			
Amoxicilina/ Clavulánico	Edad	0,146	0,918	0,82	1,03	0,7118	0,49	0,93
	Sexo	0,765	1,261	0,28	5,75			
	Amox/clavu	1,000	NA*	NA*	NA*			
Atorvastatina	Edad	0,111	0,910	0,81	1,02	0,7053	0,49	0,92
	Sexo	0,666	1,401	0,30	6,48			
	Atorvas	0,405	2,537	0,28	22,67			
Cefazolina	Edad	0,139	0,917	0,82	1,03	0,7056	0,49	0,92
	Sexo	0,677	1,380	0,30	6,29			
	Cefazolina	1,000	NA*	NA*	NA*			
Levofloxacinó	Edad	0,137	0,917	0,82	1,03	0,7011	0,48	0,92
	Sexo	0,744	1,288	0,28	5,87			
	Levoflo	1,000	NA*	NA*	NA*			
Paracetamol	Edad	0,161	0,922	0,82	1,03	0,7203	0,50	0,94
	Sexo	0,693	1,356	0,30	6,16			
	Parace	1,000	NA*	NA*	NA*			
Metamizol	Edad	0,132	0,916	0,82	1,03	0,7061	0,49	0,92
	Sexo	0,715	1,326	0,29	6,04			
	Metami	1,000	NA*	NA*	NA*			
Meropenem	Edad	0,108	0,910	0,81	1,02	0,7103	0,49	0,93
	Sexo	0,725	1,314	0,29	5,99			
	Merope	1,000	NA*	NA*	NA*			
Comorbilidades	Edad	0,120	0,893	0,77	1,03	0,7479	0,54	0,96
	Sexo	0,976	1,025	0,20	5,25			
	IMC	0,787	1,020	0,88	1,18			
	HTA	0,935	1,083	0,16	7,37			
	DL	0,601	1,581	0,28	8,81			
ALT basal norm	Edad	0,447	0,956	0,85	1,07	0,7930	0,59	0,99
	Sexo	0,875	0,876	0,17	4,54			
	ALT basal norm	0,029	3,234	1,13	9,27			
	ALT máx norm	0,232	0,931	0,83	1,05			
	Sexo	0,436	1,990	0,35	11,26			
LDH basal norm	Edad	0,245	0,931	0,83	1,05	0,6605	0,44	0,88
	Sexo	0,959	1,044	0,21	5,31			
	LDH basal norm	0,791	1,092	0,57	2,09			
LDH máx norm	Edad	0,129	0,914	0,81	1,03	0,7032	0,48	0,92
	Sexo	0,724	1,316	0,29	6,01			
	LDH máx norm	0,642	0,942	0,73	1,21			
FA basal norm	Edad	0,340	0,945	0,84	1,06	0,6209	0,40	0,84
	Sexo	0,937	0,937	0,18	4,75			
	FA basal norm	0,962	0,997	0,88	1,13			
FA máx norm	Edad	0,256	0,936	0,83	1,05	0,6682	0,45	0,89
	Sexo	0,471	1,884	0,34	10,56			
	FA máx norm	0,913	1,008	0,88	1,16			
Creat basal norm	Edad	0,160	0,920	0,82	1,03	0,6992	0,48	0,92
	Sexo	0,890	1,121	0,22	5,62			
	Creat basal norm	0,578	0,471	0,03	6,68			
Creat máx norm	Edad	0,142	0,915	0,81	1,03	0,7123	0,49	0,93
	Sexo	0,286	2,558	0,46	14,36			
	Creat máx norm	0,911	0,995	0,92	1,08			
BT basal norm	Edad	0,263	0,933	0,83	1,05	0,7508	0,54	0,96
	Sexo	0,896	1,120	0,21	6,07			
	BT basal norm	0,097	1,102	0,98	1,24			
BT Máx norm	Edad	0,119	0,908	0,80	1,03	0,8786	0,71	1,04
	Sexo	0,321	2,374	0,43	13,08			
	BT Máx norm	0,001	1,053	1,02	1,09			
GGT basal norm	Edad	0,485	0,956	0,84	1,08	0,6834	0,46	0,90
	Sexo	0,607	0,618	0,10	3,88			
	GGT basal norm	0,062	1,135	0,99	1,30			
GGT máx norm	Edad	0,256	0,936	0,83	1,05	0,6990	0,48	0,92
	Sexo	0,409	2,075	0,37	11,74			
	GGT máx norm	0,392	1,011	0,99	1,04			
ACTP basal norm	Edad	0,260	0,933	0,83	1,05	0,6886	0,47	0,91
	Sexo	0,939	1,065	0,21	5,43			
	ACTP basal norm	0,294	0,116	0,00	6,48			
ACTP máx norm	Edad	0,069	0,891	0,79	1,01	0,7511	0,54	0,96

Variable	P-valor	OR	Cronificación		AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.	
			Lim.Inf.	Lim. Sup.				
	Sexo	0,476	1,752	0,37	8,19			
	ACTP máx norm	0,090	0,111	0,01	1,41			
pH basal norm	Edad	0,107	0,910	0,81	1,02	0,7049	0,49	0,92
	Sexo	0,584	1,531	0,33	7,01			
	pH basal norm	0,363	NA*	NA*	NA*			
pH máx norm	Edad	0,169	0,857	0,69	1,07	0,7972	0,60	1,00
	Sexo	0,534	2,165	0,19	24,72			
	pH máx norm	0,583	NA*	NA*	NA*			
Eo. basal norm	Edad	0,115	0,912	0,81	1,02	0,6824	0,46	0,90
	Sexo	0,795	1,224	0,27	5,62			
	Eo. basal norm	0,295	1,889	0,57	6,22			
Eo. máx norm	Edad	0,234	0,929	0,82	1,05	0,7108	0,49	0,93
	Sexo	0,979	1,022	0,20	5,19			
	Eo. máx norm	0,387	0,634	0,23	1,78			

*OR-Odds Ratio, Lim.Inf. - límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotransferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 31. **Modelos logísticos - medicamentos concomitantes (>4 medicamentos Vs. ≤4 medicamentos)**

Variable	más de 4 medicamentos concomitantes							
	P-valor	OR	Lim.Inf	Lim. Sup.	AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.	
TODOS	Edad	0,004	1,05	1,02	1,09	0,612	0,55	0,68
	Sexo	0,123	0,668	0,4	1,12			
Grupo A	Edad	0,004	1,05	1,02	1,09	0,612	0,55	0,68
	Sexo	0,123	0,668	0,4	1,12			
	Grupo A	0,982	1,011	0,37	2,74			
Grupo B	Edad	0,003	1,052	1,02	1,09	0,616	0,55	0,68
	Sexo	0,152	0,686	0,41	1,15			
	Grupo B	0,21	0,597	0,27	1,34			
Grupo C	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,612	0,55	0,68
	Sexo	0,121	0,666	0,4	1,11			
	Grupo C	0,875	0,946	0,48	1,88			
Grupo D	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,615	0,55	0,68
	Sexo	0,114	0,662	0,4	1,11			
	Grupo D	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo G	Edad	0,005	1,049	1,01	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,141	0,679	0,41	1,14			
	Grupo G	0,384	0,288	0,02	4,74			
Grupo H	Edad	0,004	1,05	1,02	1,09	0,617	0,55	0,68
	Sexo	0,126	0,67	0,4	1,12			
	Grupo H	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo J	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,615	0,55	0,68
	Sexo	0,1301	0,673	0,4	1,12			
	Grupo J	0,588	1,151	0,69	1,92			
Grupo L	Edad	0,0024	1,054	1,02	1,09	0,631	0,57	0,69
	Sexo	0,125	0,669	0,4	1,12			
	Grupo L	0,1432	1,878	0,81	4,37			
Grupo M	Edad	0,0043	1,05	1,02	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,1298	0,672	0,4	1,12			
	Grupo M	0,6871	0,834	0,35	2,01			
Grupo N	Edad	0,0027	1,055	1,02	1,09	0,656	0,59	0,72
	Sexo	0,2258	0,723	0,43	1,22			
	Grupo N	0,0006	0,398	0,23	0,67			
Grupo P	Edad	0,0043	1,05	1,02	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,1189	0,665	0,4	1,11			
	Grupo P	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo R	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,621	0,56	0,69
	Sexo	0,139	0,678	0,41	1,13			
	Grupo R	0,105	0,19	0,03	1,41			
Grupo V	Edad	0,005	1,05	1,01	1,09	0,612	0,55	0,68
	Sexo	0,121	0,667	0,4	1,11			
	Grupo V	0,99	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo B01	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,144	0,681	0,41	1,14			
	Subgrupo B01	0,341	0,647	0,26	1,59			
Subgrupo C10	Edad	0,005	1,049	1,01	1,09	0,615	0,55	0,68
	Sexo	0,13	0,673	0,4	1,12			
	Subgrupo C10	0,668	1,22	0,49	3,02			
Subgrupo J01	Edad	0,004	1,05	1,02	1,09	0,612	0,55	0,68
	Sexo	0,123	0,668	0,4	1,12			
	Subgrupo J01	0,979	0,993	0,6	1,66			
Subgrupo L01	Edad	0,002	1,055	1,02	1,09	0,638	0,57	0,7
	Sexo	0,158	0,691	0,41	1,16			
	Subgrupo L01	0,116	2,672	0,78	9,1			
Subgrupo L04	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,619	0,55	0,68
	Sexo	0,106	0,654	0,39	1,09			
	Subgrupo L04	0,369	1,996	0,44	9,01			
Subgrupo M01	Edad	0,005	1,05	1,01	1,09	0,619	0,55	0,68
	Sexo	0,142	0,68	0,41	1,14			
	Subgrupo M01	0,414	0,686	0,28	1,69			
Subgrupo N02	Edad	0,003	1,054	1,02	1,09	0,642	0,58	0,71
	Sexo	0,201	0,712	0,42	1,2			
	Subgrupo N02	0,023	0,495	0,27	0,91			
Subgrupo N05	Edad	0,004	1,05	1,02	1,09	0,624	0,56	0,69
	Sexo	0,15	0,685	0,41	1,15			
	Subgrupo N05	0,183	0,476	0,16	1,42			
Subgrupo N06	Edad	0,005	1,05	1,02	1,09	0,612	0,55	0,68

Variable	más de 4 medicamentos concomitantes							
	P-valor	OR	Lim.Inf	Lim. Sup.	AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.	
Sexo	0,123	0,668	0,4	1,12				
	Subgrupo N06	0,654	0,769	0,24	2,42			
Amoxicilina/ Clavulánico	Edad	0,003	1,052	1,02	1,09	0,615	0,55	0,68
	Sexo	0,109	0,656	0,39	1,1			
	Amox/clavu	0,346	0,67	0,29	1,54			
Atorvastatina	Edad	0,005	1,049	1,01	1,09	0,615	0,55	0,68
	Sexo	0,135	0,676	0,4	1,13			
	Atorvas	0,521	1,425	0,48	4,2			
Cefazolina	Edad	0,004	1,051	1,02	1,09	0,614	0,55	0,68
	Sexo	0,138	0,677	0,4	1,13			
	Cefazolina	0,64	0,761	0,24	2,39			
Levofloxacin	Edad	0,005	1,049	1,01	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,133	0,674	0,4	1,13			
	Levoflo	0,541	1,593	0,36	7,07			
Paracetamol	Edad	0,001	1,06	1,02	1,1	0,646	0,58	0,71
	Sexo	0,209	0,715	0,42	1,21			
	parace	0,002	0,34	0,17	0,68			
Metamizol	Edad	0,003	1,052	1,02	1,09	0,634	0,57	0,7
	Sexo	0,142	0,68	0,41	1,14			
	Metami	0,047	0,353	0,13	0,99			
Meropenem	Edad	0,003	1,053	1,02	1,09	0,617	0,55	0,68
	Sexo	0,124	0,668	0,4	1,12			
	Merope	0,369	2,002	0,44	9,12			
Comorbilidades	Edad	0,159	1,029	0,99	1,07	0,708	0,65	0,77
	Sexo	0,083	0,595	0,33	1,07			
	IMC	0,685	0,989	0,94	1,04			
	HTA	0,033	2,002	1,06	3,79			
	DL	0,019	2,203	1,14	4,27			
	DM	0,207	1,665	0,75	3,68			
ALT basal norm	Edad	0,012	1,047	1,01	1,09	0,611	0,55	0,68
	Sexo	0,168	0,687	0,4	1,17			
	ALT basal norm	0,185	0,688	0,4	1,2			
ALT máx norm	Edad	0,005	1,05	1,01	1,09	0,613	0,55	0,68
	Sexo	0,094	0,642	0,38	1,08			
	ALT máx norm	0,591	0,997	0,98	1,01			
LDH basal norm	Edad	0,01	1,058	1,01	1,11	0,618	0,55	0,68
	Sexo	0,189	0,649	0,34	1,24			
	LDH basal norm	0,094	0,788	0,6	1,04			
LDH máx norm	Edad	0,05	1,039	1	1,08	0,585	0,52	0,65
	Sexo	0,272	0,722	0,4	1,29			
	LDH máx norm	0,93	1,001	0,98	1,02			
FA basal norm	Edad	0,028	1,04	1	1,08	0,592	0,52	0,66
	Sexo	0,255	0,733	0,43	1,25			
	FA basal norm	0,829	1,006	0,95	1,06			
FA máx norm	Edad	0,013	1,05	1,01	1,09	0,637	0,57	0,7
	Sexo	0,047	0,54	0,29	0,99			
	FA máx norm	0,135	0,969	0,93	1,01			
Creat basal norm	Edad	0,014	1,044	1,01	1,08	0,639	0,58	0,7
	Sexo	0,326	0,76	0,44	1,31			
	Creat basal norm	0,055	2,327	0,98	5,51			
Creat máx norm	Edad	0,057	1,038	1	1,08	0,677	0,62	0,74
	Sexo	0,603	0,853	0,47	1,55			
	Creat máx norm	0,007	1,676	1,15	2,45			
BT basal norm	Edad	0,006	1,05	1,01	1,09	0,642	0,58	0,71
	Sexo	0,037	0,562	0,33	0,97			
	BT basal norm	0,032	0,733	0,55	0,97			
BT Máx norm	Edad	0,036	1,042	1	1,08	0,649	0,59	0,71
	Sexo	0,235	0,694	0,38	1,27			
	BT Máx norm	0,001	0,963	0,94	0,98			
GGT basal norm	Edad	0,015	1,044	1,01	1,08	0,629	0,56	0,69
	Sexo	0,193	0,7	0,41	1,2			
	GGT basal norm	0,082	1,225	0,97	1,54			
GGT máx norm	Edad	0,007	1,05	1,01	1,09	0,618	0,55	0,68
	Sexo	0,063	0,593	0,34	1,03			
	GGT máx norm	0,997	1	0,99	1,01			
ACTP basal norm	Edad	0,006	1,051	1,01	1,09	0,631	0,57	0,7
	Sexo	0,179	0,691	0,4	1,19			
	ACTP basal norm	0,055	0,157	0,02	1,04			
ACTP máx norm	Edad	0,009	1,051	1,01	1,09	0,633	0,57	0,7

Variable	más de 4 medicamentos concomitantes							
	P-valor	OR	Lim.Inf	Lim. Sup.	AUC	Lim. Inf.	Lim. Sup.	
pH basal norm	Sexo	0,205	0,694	0,39	1,22	0,576	0,51	0,64
	ACTP máx norm	0,144	0,511	0,21	1,26			
	Edad	0,09	1,034	0,99	1,07			
	Sexo	0,351	0,754	0,42	1,37			
pH máx norm	pH basal norm	0,5943	NA*	NA*	NA*	0,588	0,52	0,65
	Edad	0,151	1,041	0,99	1,1			
	Sexo	0,53	0,78	0,36	1,69			
Eo. basal norm	pH máx norm	0,374	NA*	NA*	NA*	0,62	0,56	0,69
	Edad	0,01	1,046	1,01	1,08			
	Sexo	0,196	0,708	0,42	1,19			
Eo. máx norm	Eo. basal norm	0,023	0,588	0,37	0,93	0,639	0,58	0,7
	Edad	0,002	1,065	1,02	1,11			
	Sexo	0,143	0,65	0,36	1,16			
	Eo. máx norm	0,821	1,009	0,94	1,09			

*OR-Odds Ratio, Lim.Inf. - límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotransferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 32. Modelos logísticos - medicamentos concomitantes (>10 vs. <10 medicamentos)

Variable		más de 10 medicamentos concomitantes						
		P-valor	OR	Lim.Inf.	Lim. Sup.	AUC	Lim.Inf.	Lim. Sup.
TODOS	Edad	0,168	1,018	0,99	1,04	0,546	0,49	0,60
	Sexo	0,586	1,118	0,75	1,67			
Grupo A	Edad	0,142	1,019	0,99	1,04	0,568	0,51	0,63
	Sexo	0,568	1,125	0,75	1,68			
	Grupo A	0,077	0,441	0,18	1,09			
Grupo B	Edad	0,136	1,019	0,99	1,05	0,567	0,51	0,62
	Sexo	0,472	1,160	0,77	1,74			
	Grupo B	0,044	0,417	0,18	0,98			
Grupo C	Edad	0,121	1,020	0,99	1,05	0,571	0,51	0,63
	Sexo	0,670	1,092	0,73	1,63			
	Grupo C	0,104	0,626	0,36	1,10			
Grupo D	Edad	0,184	1,017	0,99	1,04	0,546	0,49	0,60
	Sexo	0,564	1,126	0,75	1,68			
	Grupo D	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo G	Edad	0,186	1,017	0,99	1,04	0,549	0,49	0,61
	Sexo	0,543	1,133	0,76	1,69			
	Grupo G	1,000	NA*	NA*	NA*			
Grupo H	Edad	0,180	1,017	0,99	1,04	0,551	0,49	0,61
	Sexo	0,584	1,119	0,75	1,67			
	Grupo H	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo J	Edad	0,142	1,0190	0,99	1,04	0,593	0,54	0,65
	Sexo	0,432	1,1769	0,78	1,77			
	Grupo J	0,005	1,7772	1,19	2,65			
Grupo L	Edad	0,130	1,0198	0,99	1,05	0,548	0,49	0,61
	Sexo	0,574	1,1225	0,75	1,68			
	Grupo L	0,298	1,3561	0,76	2,41			
Grupo M	Edad	0,168	1,0178	0,99	1,04	0,555	0,50	0,61
	Sexo	0,550	1,1307	0,76	1,69			
	Grupo M	0,350	0,6876	0,31	1,51			
Grupo N	Edad	0,157	1,0183	0,99	1,04	0,580	0,52	0,64
	Sexo	0,386	1,1972	0,80	1,80			
	Grupo N	0,014	0,5444	0,34	0,88			
Grupo P	Edad	0,170	1,0177	0,99	1,04	0,548	0,49	0,61
	Sexo	0,627	1,1049	0,74	1,65			
	Grupo P	0,999	NA*	NA*	NA*			
Grupo R	Edad	0,167	1,018	0,99	1,04	0,545	0,49	0,60
	Sexo	0,578	1,121	0,75	1,68			
	Grupo R	0,752	0,693	0,07	6,75			
Grupo V	Edad	0,147	1,019	0,99	1,04	0,549	0,49	0,61
	Sexo	0,569	1,124	0,75	1,68			
	Grupo V	0,990	NA*	NA*	NA*			
Subgrupo B01	Edad	0,152	1,019	0,99	1,04	0,561	0,50	0,62
	Sexo	0,468	1,162	0,78	1,74			
	Subgrupo B01	0,050	0,374	0,14	1,00			
Subgrupo C10	Edad	0,126	1,020	0,99	1,05	0,566	0,51	0,62
	Sexo	0,642	1,100	0,74	1,65			
	Subgrupo C10	0,139	0,585	0,29	1,19			
Subgrupo J01	Edad	0,164	1,018	0,99	1,04	0,580	0,52	0,64
	Sexo	0,474	1,160	0,77	1,74			
	Subgrupo J01	0,020	1,611	1,08	2,41			
Subgrupo L01	Edad	0,180	1,018	0,99	1,04	0,546	0,49	0,60
	Sexo	0,592	1,117	0,75	1,67			
	Subgrupo L01	0,917	0,960	0,44	2,09			
Subgrupo L04	Edad	0,134	1,019	0,99	1,05	0,568	0,51	0,63
	Sexo	0,703	1,082	0,72	1,62			
	Subgrupo L04	0,015	3,196	1,25	8,18			
Subgrupo M01	Edad	0,175	1,017	0,99	1,04	0,553	0,50	0,61
	Sexo	0,549	1,131	0,76	1,69			
	Subgrupo M01	0,532	0,765	0,33	1,77			
Subgrupo N02	Edad	0,148	1,019	0,99	1,04	0,563	0,51	0,62
	Sexo	0,437	1,175	0,78	1,77			
	Subgrupo N02	0,122	0,638	0,36	1,13			
Subgrupo N05	Edad	0,169	1,018	0,99	1,04	0,545	0,49	0,60
	Sexo	0,576	1,122	0,75	1,68			
	Subgrupo N05	0,815	0,880	0,30	2,56			
Subgrupo N06	Edad	0,185	1,017	0,99	1,04	0,556	0,50	0,61
	Sexo	0,586	1,119	0,75	1,67			

Variable		más de 10 medicamentos concomitantes						
		P-valor	OR	Lim.Inf.	Lim. Sup.	AUC	Lim.Inf.	Lim. Sup.
Amoxicilina/ Clavulánico	Subgrupo N06	0,153	0,402	0,11	1,40	0,549	0,49	0,61
	Edad	0,188	1,017	0,99	1,04			
	Sexo	0,569	1,124	0,75	1,68			
Atorvastatina	Amox/clavu	0,646	1,171	0,60	2,29	0,577	0,52	0,63
	Edad	0,117	1,020	0,99	1,05			
	Sexo	0,663	1,094	0,73	1,64			
Cefazolina	Atorvas	0,070	0,454	0,19	1,07	0,562	0,50	0,62
	Edad	0,137	1,019	0,99	1,05			
	Sexo	0,487	1,154	0,77	1,73			
Levofloxacino	Cefazolina	0,154	0,443	0,15	1,35	0,552	0,49	0,61
	Edad	0,195	1,017	0,99	1,04			
	Sexo	0,543	1,133	0,76	1,70			
Paracetamol	Levoflo	0,291	1,618	0,66	3,95	0,580	0,52	0,64
	Edad	0,098	1,021	1,00	1,05			
	Sexo	0,382	1,199	0,80	1,80			
Metamizol	parace	0,016	0,391	0,18	0,84	0,551	0,49	0,61
	Edad	0,162	1,018	0,99	1,04			
	Sexo	0,553	1,129	0,76	1,69			
Meropenem	Metami	0,351	0,583	0,19	1,81	0,551	0,49	0,61
	Edad	0,123	1,020	0,99	1,05			
	Sexo	0,584	1,119	0,75	1,67			
Comorbilidades	Merope	0,259	1,784	0,65	4,87	0,610	0,55	0,67
	Edad	0,364	1,015	0,98	1,05			
	Sexo	0,958	0,988	0,63	1,56			
	IMC	0,400	1,018	0,98	1,06			
	HTA	0,189	1,466	0,83	2,59			
	DL	0,298	1,280	0,80	2,04			
ALT basal norm	DM	0,080	1,577	0,95	2,63	0,548	0,49	0,60
	Edad	0,187	1,018	0,99	1,04			
	Sexo	0,477	1,160	0,77	1,75			
ALT máx norm	ALT basal norm	0,988	0,996	0,62	1,61	0,550	0,49	0,61
	Edad	0,232	1,016	0,99	1,04			
	Sexo	0,650	1,099	0,73	1,65			
LDH basal norm	ALT máx norm	0,492	0,996	0,98	1,01	0,557	0,50	0,61
	Edad	0,236	1,017	0,99	1,04			
	Sexo	0,333	1,246	0,80	1,94			
LDH máx norm	LDH basal norm	0,849	0,975	0,75	1,26	0,535	0,48	0,59
	Edad	0,723	1,005	0,98	1,03			
	Sexo	0,444	1,189	0,76	1,86			
FA basal norm	LDH máx norm	0,337	0,989	0,97	1,01	0,560	0,50	0,62
	Edad	0,189	1,018	0,99	1,05			
	Sexo	0,413	1,193	0,78	1,82			
FA máx norm	FA basal norm	0,237	0,757	0,48	1,20	0,561	0,50	0,62
	Edad	0,119	1,023	0,99	1,05			
	Sexo	0,536	1,155	0,73	1,82			
Creat basal norm	FA máx norm	0,550	0,987	0,94	1,03	0,569	0,51	0,63
	Edad	0,407	1,011	0,98	1,04			
	Sexo	0,160	1,363	0,88	2,10			
Creat máx norm	Creat basal norm	0,015	1,918	1,14	3,24	0,556	0,50	0,61
	Edad	0,272	1,015	0,99	1,04			
	Sexo	0,476	1,175	0,75	1,83			
BT basal norm	Creat máx norm	0,403	1,059	0,93	1,21	0,545	0,49	0,60
	Edad	0,238	1,016	0,99	1,04			
	Sexo	0,740	1,072	0,71	1,62			
BT Máx norm	BT basal norm	0,299	0,870	0,67	1,13	0,589	0,53	0,65
	Edad	0,434	1,011	0,98	1,04			
	Sexo	0,562	1,144	0,73	1,80			
GGT basal norm	BT Máx norm	0,028	0,957	0,92	1,00	0,553	0,50	0,61
	Edad	0,236	1,016	0,99	1,04			
	Sexo	0,599	1,117	0,74	1,69			
GGT máx norm	GGT basal norm	0,641	1,018	0,95	1,09	0,567	0,51	0,62
	Edad	0,146	1,020	0,99	1,05			
	Sexo	0,427	1,190	0,77	1,83			
ACTP basal norm	GGT máx norm	0,453	0,996	0,99	1,01	0,573	0,52	0,63
	Edad	0,181	1,018	0,99	1,04			
	Sexo	0,289	1,254	0,82	1,91			
ACTP máx norm	ACTP basal norm	0,107	0,375	0,11	1,24	0,589	0,53	0,65
	Edad	0,576	1,008	0,98	1,04			
	Sexo	0,589	1,128	0,73	1,75			
	ACTP máx norm	0,004	0,368	0,19	0,72			

Variable		más de 10 medicamentos concomitantes						
		P-valor	OR	Lim.Inf.	Lim. Sup.	AUC	Lim.Inf.	Lim. Sup.
pH basal norm	Edad	0,297	1,015	0,99	1,04	0,559	0,50	0,62
	Sexo	0,204	1,326	0,86	2,05			
	pH basal norm	0,9882	NA*	NA*	NA*			
pH máx norm	Edad	0,416	1,015	0,98	1,05	0,571	0,51	0,63
	Sexo	0,121	1,517	0,90	2,57			
	pH máx norm	0,778	NA*	NA*	NA*			
Eo. basal norm	Edad	0,225	1,016	0,99	1,04	0,572	0,51	0,63
	Sexo	0,448	1,172	0,78	1,77			
	Eo. basal norm	0,131	0,699	0,44	1,11			
Eo. máx norm	Edad	0,107	1,024	0,99	1,05	0,558	0,50	0,62
	Sexo	0,705	1,091	0,69	1,71			
	Eo. máx norm	0,200	0,931	0,83	1,04			

*OR-Odds Ratio, Lim.Inf. - límite inferior, Lim.Sup.- Límite superior, AUC-área bajo la curva, ALT – Alaninotransferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia, NA*No estimado por falta de potencia.*

Tabla 33. Validación de los modelos simples

MODELO SIMPLE Y VALIDACION	HEPAT OCELULAR		SEVERIDAD AD	Causa Hospitalización			><4FÁRMACOS			><10FÁRMACOS					
	AUC	4- fold AUC (p-valor)	5-fold AUC (p-valor)	AUC	4- fold AUC (p-valor)	5-fold AUC (p-valor)	AUC	4- fold AUC (p-valor)	5-fold AUC (p-valor)	AUC	4- fold AUC (p-valor)	5-fold AUC (p-valor)			
Básico	0,54	0,51 (0,37)	0,53 (0,74)	0,58	0,58 (0,95)	0,58 (0,95)	0,54	0,52 (0,47)	0,52 (0,37)	0,61	0,6 (0,7)	0,57 (0,2)	0,55	0,53 (0,51)	0,48 (0,03)
Grupo A	0,55	0,52 (0,34)	0,53 (0,68)	0,6	0,6 (0,94)	0,6 (0,98)	0,57	0,56 (0,61)	0,55 (0,3)	0,61	0,6 (0,68)	0,56 (0,09)	0,57	0,55 (0,54)	0,5 (0,03)
Grupo B	0,56	0,52 (0,18)	0,55 (0,75)	0,59	0,58 (0,77)	0,58 (0,82)	0,54	0,51 (0,27)	0,49 (0,09)	0,62	0,59 (0,37)	0,56 (0,12)	0,57	0,55 (0,64)	0,51 (0,07)
Grupo C	0,53	0,51 (0,32)	0,53 (0,87)	0,62	0,61 (0,7)	0,59 (0,36)	0,59	0,57 (0,7)	0,56 (0,29)	0,61	0,59 (0,5)	0,56 (0,15)	0,57	0,54 (0,3)	0,54 (0,25)
Grupo D	0,54	0,51 (0,24)	0,53 (0,58)	0,58	0,58 (0,95)	0,58 (0,94)	0,55	0,52 (0,3)	0,52 (0,36)	0,61	0,6 (0,64)	0,57 (0,17)	0,55	0,53 (0,52)	0,48 (0,02)
Grupo G	0,54	0,51 (0,19)	0,53 (0,68)	0,59	0,58 (0,65)	0,58 (0,66)	0,55	0,52 (0,46)	0,51 (0,26)	0,61	0,6 (0,68)	0,57 (0,2)	0,55	0,53 (0,47)	0,48 (0,02)
Grupo H	0,54	0,51 (0,25)	0,53 (0,71)	0,58	0,57 (0,77)	0,57 (0,79)	0,55	0,53 (0,46)	0,52 (0,28)	0,62	0,6 (0,7)	0,57 (0,16)	0,55	0,53 (0,51)	0,49 (0,03)
Grupo J	0,56	0,55 (0,56)	0,56 (0,77)	0,58	0,54 (0,16)	0,57 (0,67)	0,6	0,59 (0,66)	0,59 (0,69)	0,61	0,59 (0,51)	0,56 (0,1)	0,59	0,58 (0,64)	0,58 (0,57)
Grupo L	0,54	0,51 (0,2)	0,53 (0,56)	0,59	0,58 (0,67)	0,57 (0,61)	0,58	0,56 (0,51)	0,56 (0,5)	0,63	0,61 (0,55)	0,58 (0,11)	0,55	0,52 (0,33)	0,48 (0,01)
Grupo M	0,55	0,54 (0,57)	0,54 (0,72)	0,59	0,58 (0,74)	0,59 (0,94)	0,54	0,5 (0,16)	0,51 (0,31)	0,61	0,59 (0,43)	0,55 (0,06)	0,55	0,53 (0,37)	0,49 (0,04)
Grupo N	0,55	0,53 (0,45)	0,52 (0,28)	0,61	0,6 (0,77)	0,61 (0,91)	0,58	0,57 (0,67)	0,55 (0,29)	0,66	0,65 (0,87)	0,62 (0,23)	0,58	0,56 (0,44)	0,53 (0,08)
Grupo P	0,54	0,51 (0,33)	0,53 (0,63)	0,58	0,58 (0,92)	0,58 (0,92)	0,55	0,52 (0,39)	0,52 (0,37)	0,61	0,6 (0,62)	0,57 (0,19)	0,55	0,52 (0,41)	0,48 (0,02)
Grupo R	0,54	0,51 (0,24)	0,53 (0,6)	0,59	0,59 (0,99)	0,59 (0,95)	0,55	0,53 (0,54)	0,53 (0,36)	0,62	0,61 (0,65)	0,58 (0,2)	0,55	0,52 (0,41)	0,47 (0,02)
Grupo V	0,54	0,51 (0,29)	0,53 (0,67)	0,58	0,58 (0,9)	0,58 (0,91)	0,55	0,52 (0,42)	0,52 (0,33)	0,61	0,6 (0,65)	0,57 (0,2)	0,55	0,53 (0,49)	0,48 (0,02)
Subgrupo B01	0,56	0,53 (0,2)	0,55 (0,81)	0,58	0,57 (0,76)	0,58 (0,95)	0,54	0,51 (0,29)	0,5 (0,13)	0,61	0,58 (0,35)	0,57 (0,21)	0,56	0,55 (0,64)	0,51 (0,07)
Subgrupo C10	0,54	0,49 (0,11)	0,52 (0,59)	0,61	0,62 (0,99)	0,59 (0,34)	0,58	0,56 (0,72)	0,53 (0,13)	0,62	0,6 (0,57)	0,57 (0,23)	0,57	0,54 (0,45)	0,53 (0,19)
Subgrupo J01	0,58	0,56 (0,53)	0,57 (0,8)	0,58	0,56 (0,45)	0,56 (0,55)	0,59	0,58 (0,71)	0,57 (0,49)	0,61	0,59 (0,61)	0,56 (0,13)	0,58	0,56 (0,56)	0,54 (0,21)
Subgrupo L01	0,54	0,5 (0,14)	0,52 (0,49)	0,58	0,58 (0,93)	0,56 (0,5)	0,56	0,55 (0,57)	0,54 (0,41)	0,64	0,62 (0,63)	0,6 (0,19)	0,55	0,5 (0,15)	0,47 (0,01)
Subgrupo L04	0,54	0,5 (0,21)	0,51 (0,34)	0,59	0,58 (0,72)	0,57 (0,63)	0,54	0,52 (0,39)	0,51 (0,33)	0,62	0,6 (0,6)	0,57 (0,16)	0,57	0,55 (0,62)	0,5 (0,02)
Subgrupo M01	0,54	0,52 (0,4)	0,52 (0,58)	0,59	0,58 (0,83)	0,58 (0,89)	0,54	0,51 (0,29)	0,51 (0,39)	0,62	0,6 (0,57)	0,56 (0,1)	0,55	0,53 (0,38)	0,49 (0,04)
Subgrupo N02	0,58	0,55 (0,28)	0,57 (0,66)	0,62	0,61 (0,75)	0,61 (0,84)	0,57	0,56 (0,79)	0,54 (0,36)	0,64	0,63 (0,67)	0,59 (0,11)	0,56	0,53 (0,26)	0,48 (0,01)
Subgrupo N05	0,54	0,52 (0,35)	0,52 (0,49)	0,58	0,57 (0,7)	0,57 (0,63)	0,54	0,51 (0,28)	0,51 (0,25)	0,62	0,6 (0,54)	0,58 (0,14)	0,54	0,52 (0,39)	0,47 (0,01)
Subgrupo N06	0,56	0,54 (0,45)	0,56 (0,91)	0,58	0,57 (0,78)	0,57 (0,68)	0,55	0,53 (0,42)	0,52 (0,28)	0,61	0,59 (0,52)	0,57 (0,17)	0,56	0,54 (0,48)	0,5 (0,04)
Amoxicilina/ Clavulánico	0,56	0,54 (0,43)	0,55 (0,7)	0,59	0,59 (0,95)	0,58 (0,68)	0,54	0,53 (0,56)	0,5 (0,13)	0,61	0,59 (0,51)	0,57 (0,16)	0,55	0,52 (0,31)	0,48 (0,03)
Atorvastatina	0,53	0,5 (0,22)	0,52 (0,7)	0,59	0,58 (0,81)	0,56 (0,3)	0,56	0,54 (0,54)	0,52 (0,18)	0,61	0,59 (0,52)	0,58 (0,24)	0,58	0,56 (0,56)	0,55 (0,29)
Cefazolina	0,54	0,51 (0,24)	0,51 (0,37)	0,59	0,58 (0,86)	0,58 (0,95)	0,57	0,56 (0,73)	0,55 (0,31)	0,61	0,59 (0,47)	0,54 (0,03)	0,56	0,55 (0,65)	0,54 (0,56)
Levofloxacin	0,54	0,51 (0,24)	0,53 (0,77)	0,59	0,59 (0,95)	0,58 (0,75)	0,56	0,54 (0,52)	0,53 (0,35)	0,61	0,59 (0,45)	0,56 (0,13)	0,55	0,51 (0,17)	0,49 (0,04)
Paracetamol	0,57	0,54 (0,22)	0,56 (0,54)	0,61	0,6 (0,72)	0,6 (0,85)	0,58	0,57 (0,73)	0,55 (0,41)	0,65	0,64 (0,78)	0,61 (0,21)	0,58	0,56 (0,56)	0,56 (0,41)
Metamizol	0,54	0,49 (0,13)	0,51 (0,42)	0,58	0,58 (0,88)	0,58 (0,86)	0,55	0,53 (0,43)	0,52 (0,33)	0,63	0,62 (0,7)	0,59 (0,16)	0,55	0,52 (0,28)	0,48 (0,01)
Meropenem	0,54	0,52 (0,46)	0,53 (0,7)	0,58	0,58 (0,91)	0,55 (0,34)	0,55	0,53 (0,47)	0,52 (0,26)	0,62	0,59 (0,47)	0,57 (0,19)	0,55	0,54 (0,62)	0,52 (0,33)
Comorbilidades	0,56	0,47 (0)	0,5 (0,03)	0,6	0,55 (0,07)	0,51 (0)	0,55	0,39 (0)	0,42 (0)	0,71	0,7 (0,72)	0,64 (0,02)	0,61	0,58 (0,38)	0,58 (0,27)
ALT basal norm	0,55	0,51 (0,1)	0,55 (0,86)	0,57	0,56 (0,56)	0,55 (0,39)	0,54	0,51 (0,22)	0,45 (0)	0,61	0,59 (0,59)	0,56 (0,11)	0,55	0,53 (0,46)	0,47 (0,01)
ALT máx norm	0,61	0,59 (0,58)	0,59 (0,53)	0,73	0,72 (0,82)	0,72 (0,74)	0,69	0,69 (0,81)	0,68 (0,57)	0,61	0,57 (0,18)	0,54 (0,02)	0,55	0,5 (0,12)	0,48 (0,02)
LDH basal norm	0,54	0,49 (0,05)	0,51 (0,24)	0,59	0,57 (0,49)	0,54 (0,1)	0,56	0,53 (0,38)	0,45 (0)	0,62	0,57 (0,18)	0,52 (0)	0,56	0,5 (0,04)	0,47 (0,003)
LDH máx norm	0,62	0,61 (0,66)	0,62 (0,78)	0,69	0,67 (0,43)	0,67 (0,66)	0,6	0,59 (0,74)	0,56 (0,14)	0,58	0,51 (0,03)	0,51 (0,04)	0,54	0,45 (0)	0,46 (0,01)
FA basal norm	0,62	0,61 (0,83)	0,61 (0,98)	0,58	0,57 (0,86)	0,57 (0,8)	0,55	0,52 (0,18)	0,54 (0,54)	0,59	0,56 (0,42)	0,53 (0,06)	0,56	0,52 (0,2)	0,51 (0,12)
FA máx norm	0,76	0,75 (0,62)	0,74 (0,41)	0,71	0,7 (0,64)	0,68 (0,29)	0,56	0,54 (0,48)	0,51 (0,09)	0,64	0,64 (0,98)	0,55 (0,01)	0,56	0,51 (0,06)	0,51 (0,11)
Creat basal norm	0,54	0,51 (0,29)	0,53 (0,55)	0,58	0,58 (0,89)	0,54 (0,14)	0,55	0,54 (0,59)	0,54 (0,75)	0,64	0,62 (0,65)	0,59 (0,16)	0,57	0,56 (0,77)	0,51 (0,05)
Creat máx norm	0,57	0,56 (0,68)	0,55 (0,49)	0,6	0,57 (0,25)	0,58 (0,51)	0,56	0,52 (0,28)	0,51 (0,11)	0,68	0,67 (0,91)	0,64 (0,22)	0,56	0,54 (0,52)	0,47 (0,002)
BT basal norm	0,54	0,51 (0,35)	0,51 (0,41)	0,7	0,68 (0,67)	0,69 (0,83)	0,56	0,53 (0,39)	0,51 (0,08)	0,64	0,62 (0,54)	0,6 (0,19)	0,55	0,51 (0,26)	0,49 (0,04)

MODELO SIMPLE Y VALIDACION		HEPAT OCELU LAR		SEVERID AD	Causa Hospitalización			><4FÁRMACOS			><10FÁRMACOS				
BT Máx norm	0,58	0,54 (0,16)	0,56 (0,59)	0,94	0,95 (0,94)	0,94 (0,61)	0,65	0,64 (0,58)	0,62 (0,17)	0,65	0,62 (0,38)	0,6 (0,15)	0,59	0,58 (0,66)	0,51 (0,01)
GGT basal norm	0,64	0,63 (0,73)	0,64 (0,96)	0,6	0,59 (0,66)	0,58 (0,5)	0,56	0,51 (0,15)	0,5 (0,05)	0,63	0,61 (0,65)	0,57 (0,06)	0,55	0,51 (0,18)	0,49 (0,02)
GGT máx norm	0,72	0,71 (0,62)	0,72 (0,93)	0,66	0,66 (0,77)	0,64 (0,32)	0,58	0,55 (0,29)	0,54 (0,11)	0,62	0,6 (0,67)	0,55 (0,06)	0,57	0,55 (0,55)	0,5 (0,02)
ACTP basal norm	0,55	0,51 (0,11)	0,53 (0,34)	0,6	0,58 (0,37)	0,59 (0,66)	0,55	0,5 (0,08)	0,5 (0,07)	0,63	0,62 (0,68)	0,6 (0,32)	0,57	0,56 (0,74)	0,54 (0,26)
ACTP máx norm	0,56	0,51 (0,06)	0,55 (0,71)	0,62	0,59 (0,36)	0,6 (0,43)	0,56	0,53 (0,2)	0,52 (0,15)	0,63	0,63 (0,88)	0,58 (0,1)	0,59	0,57 (0,52)	0,55 (0,18)
pH basal norm	0,55	0,51 (0,11)	0,5 (0,1)	0,56	0,51 (0,08)	0,51 (0,11)	0,58	0,54 (0,16)	0,5 (0,01)	0,58	0,55 (0,44)	0,53 (0,18)	0,56	0,53 (0,4)	0,5 (0,04)
pH máx norm	0,62	0,62 (0,95)	0,62 (0,85)	0,63	0,61 (0,43)	0,59 (0,16)	0,56	0,51 (0,11)	0,53 (0,39)	0,59	0,6 (0,81)	0,47 (0)	0,57	0,52 (0,07)	0,47 (0,0006)
Eo. basal norm	0,57	0,55 (0,55)	0,56 (0,66)	0,58	0,56 (0,5)	0,56 (0,38)	0,54	0,51 (0,38)	0,5 (0,15)	0,62	0,58 (0,23)	0,58 (0,27)	0,57	0,53 (0,17)	0,51 (0,03)
Eo. máx norm	0,54	0,48 (0,02)	0,53 (0,6)	0,6	0,57 (0,36)	0,56 (0,19)	0,52	0,46 (0,03)	0,46 (0,02)	0,64	0,63 (0,71)	0,6 (0,19)	0,56	0,53 (0,37)	0,51 (0,08)

AUC-área bajo la curva, 4-fold- 4-fold cross validation, 5-fold -5-fold cross validation, ALT – Alaninotransferasa, LDH lactato deshidrogenasa, FA- fosfatasa alcalina, Creat-Creatinina, BT- Bilirrubina total, GGT- gama-glutil transferasa, ACTP actividad de tromboplastina, Eo-Eosinofilia,

Anexo 5. Publicaciones del trabajo



Drug Induced Liver Injury in Geriatric Patients Detected by a Two-Hospital Prospective Pharmacovigilance Program: A Comprehensive Analysis Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method

OPEN ACCESS

Edited by:

Sandor Kerpel-Fronius,
Semmelweis University, Hungary

Reviewed by:

Gaby L. Danan,
Pharmacovigilance Consultancy,
France
Rolf Teschke,
Division of Gastroenterology,
Diabetology and Infectiology, Germany

***Correspondence:**

Laura Pedraza
laura.pedraza@salud.madrid.org
José Antonio Carnicero
lobouc3m@hotmail.com
Elena Ramírez
elena.ramirezg@uam.es

Specialty section:

This article was submitted to
Pharmaceutical Medicine and
Outcomes Research,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 29 August 2020

Accepted: 11 November 2020

Published: 05 February 2021

Citation:

Pedraza L, Laosa O,
Rodríguez-Mañas L,
Gutiérrez-Romero DF, Frías J,
Carnicero JA and Ramírez E (2021)
Drug Induced Liver Injury in Geriatric
Patients Detected by a Two-Hospital
Prospective Pharmacovigilance
Program: A Comprehensive Analysis
Using the Roussel Uclaf Causality
Assessment Method.
Front. Pharmacol. 11:600255.
doi: 10.3389/fphar.2020.600255

Laura Pedraza^{1*}, **Olga Laosa**^{1,2}, **Leocadio Rodríguez-Mañas**^{2,3}, **Diego F Gutiérrez-Romero**⁴, **Jesús Frías**⁵, **José Antonio Carnicero**^{1,2*} and **Elena Ramírez**^{5,6*}

¹Geriatric Research Group, Biomedical Research Foundation at Getafe University Hospital, Getafe, Spain, ²Centre of Network Biomedical Research on Frailty and Healthy Ageing (CIBERFES), Institute of Health Carlos III., Madrid, Spain, ³Division of Geriatrics, University Hospital of Getafe, Getafe, Spain, ⁴Radiology departments, Virgen del Mar Hospital, Madrid, Spain, ⁵Clinical Pharmacology departments, La Paz University Hospital, IdiPAZ, School of Medicine, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain, ⁶Clinical pharmacology department, University Hospital La Paz, La Paz, Spain

Background/aim: A prospective evaluation of drug-induced liver injury (DILI) in two tertiary hospitals was conducted through a pharmacovigilance program from laboratory signals at hospital (PPLSH) to determine the principal characteristics of DILI in patients older than 65 years, a growing age group worldwide, which is underrepresented in the literature on DILI.

Methods: All DILI in patients older than 65 years detected by PPLSH in two hospitals were followed up for 8 years in the La Paz Hospital and 2 years in the Getafe Hospital. A descriptive analysis was conducted that determined the causality of DILI and suspected drugs, the incidence of DILI morbidities, DILI characteristics, laboratory patterns, evolution and outcomes.

Results: 458 DILI cases in 441 patients were identified, 31.0% resulting in hospitalisation and 69.0% developing during hospitalisation. The mean age was 76.61 years old (SD, 7.9), and 54.4% were women. The DILI incidence was 76.33/10,000 admissions (95%CI 60.78–95.13). Polypharmacy (taking >4 drugs) was present in 86.84% of patients, 39.68% of whom took >10 drugs. The hepatocellular phenotype was the most frequent type of DILI (53.29%), a higher proportion (65%) had a mild severity index, and, in 55.2% of the evaluated drugs the RUCAM indicated that the causal relationship was highly probable. The most frequently employed drugs were paracetamol (50-cases), amoxicillin-clavulanate (42-cases) and atorvastatin (37-cases). The incidence rate of in-hospital DILI per 10,000 DDDs was highest for piperacillin-tazobactam (66.96/10,000 DDDs). A higher risk of in-hospital DILI was associated with the therapeutic chemical group-J (anti-infectives for systemic use) (OR, 2.65; 95%CI 1.58–4.46) and group-N (central nervous system drugs) (OR, 2.33; 95%CI 1.26–4.31). The patients taking >4 medications presented higher maximum creatinine

level (OR, 2.01; 95%CI 1.28–3.15), and the patients taking >10 medications had a higher use of group J drugs (OR, 2.08; 95%CI 1.31–3.32).

Conclusion: The incidence rate of DILI in the patients older than 65 years was higher than expected. DILI in elderly patients is mild, has a good outcome, has a hepatocellular pattern, develops during hospitalisation, and prolongs the hospital stay. Knowing the DILI incidence and explanatory factors will help improve the therapy of the elderly population.

Keywords: drug-induced liver injury, pharmacovigilance, elderly, adverse drug reaction, rousel uclaf causality assessment method, clinical pharmacology

INTRODUCTION

Over the last 50 years, drug-induced liver injury (DILI) has been the most frequent reason for withdrawing marketing authorisation for certain drugs (e.g., iproniazid, sitaxentan, and benoxaprofen) (Temple and Himmel, 2002; FDA Drug Induced Liver Injury Rank (DILIRank) Dataset (2020)). DILI has also limited the use of numerous medications (e.g., isoniazid and labetalol) and has generated follow-ups with post-marketing regulatory actions. Several drugs have not been approved in the United States because the European marketing experience revealed the drugs' hepatotoxicity (Center for Drug Evaluation and Research, 2019). Most of the drugs recalled due to hepatotoxicity have caused death or resulted in the need of transplantation at rates of ≤ 1 per 10,000 (Larrey, 2000). Therefore, the typical drug development databases with thousands of patients exposed to a new drug will show no cases. Only the most overt hepatotoxins can be expected to show cases of severe DILI in the 1,000–3,000 patients typically studied and reported in a new drug application, and drugs that cause such predictable and dose-related injury are generally discovered and rejected during preclinical testing. More difficult to detect is the toxicity that is unpredictable or not dose-related that occurs at doses that are well tolerated by most people but seems to depend on individual susceptibilities that have not as yet been characterised (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2019).

As age increases, the risk of liver injury also increases (Larrey, 2002; Lucena et al., 2020; Danjuma et al., 2020; Chalasani and Bjornsson, 2010). A Japanese study evaluated the clinical characteristics of elderly patients, and concluded that, in addition to the association with advanced age, there was a high number of prescribed medications, uncertain medication duration, and longer exposure time to certain drugs. In terms of outcomes, the patients had longer hospitalisations, a greater need of intensive treatment and less accuracy in the diagnosis (Onji et al., 2009). However, Meier et al. (Meier et al., 2005) concluded from a prospective study that there was no significant relationship between comorbidity/polypharmacy and the risk of DILI. Other reviews (Herrlinger and Klotz, 2001; Cotreau et al., 2005), indicated that advanced age might affect the clearance of certain cytochrome P450 substrates, altering the activity or expression of phase I or phase II drug-metabolising enzymes.

Since 2007, the La Paz University Hospital has employed the pharmacovigilance program from laboratory signals at hospital (PPLSH), which uses automatic laboratory signals (ALS) as

Tegeger et al. (Tegeger et al., 1999) described, to monitor a large number of patients with limited resources. This support tool for detecting adverse drug reactions (ADR) in hospital has proven useful for detecting and evaluating serious adverse drug reactions (SADR) associated with increased morbidity and lengthened hospital stays, and for gathering the necessary detailed information to study the risk factors associated with these SADRs (Ramirez et al., 2010; Ramirez et al., 2013; Ramirez et al., 2017; Ramirez et al., 2019). With the collaboration of La Paz University Hospital this programme was implemented in the Getafe University Hospital, starting in the geriatric ward.

Due to the increasingly older adult population worldwide, there has been a growing rate of polypharmacy, DILI and ADRs. Older adults tend to use significantly more concomitant drugs, which is likely due to the increased number of underlying diseases and conflicting information regarding the diseases. The objective of this study was to detect all DILI in patients older than 65 years through a proactive and prospective pharmacovigilance program in two Spanish hospitals during the patients' follow-up periods to describe the factors related to DILI.

MATERIALS AND METHODS

Setting

At the time of the study, electronic clinical records (ECRs) included all laboratory data, imaging, and other exploratory results, previous medical reports and discharge summaries. A specific database application was developed within the Integrated Laboratory System (Labtrack), which has been available in the La Paz University Hospital since 2006, to detect predefined abnormal laboratory signals (ALS). The program employed in the Getafe University hospital is a system that integrates the results of the hospital's central laboratory (ServoLab Laboratory Computer System, Version 3), after requesting the required permits. All ALS were retrieved systematically. The approval for publishing the programme was obtained from the Institutional Review Boards at La Paz University Hospital and at Getafe University Hospital.

Definition of Automatic Laboratory Signal

Table 1 Lists of abnormal laboratory signals (ALS) criteria (EMA, 2010).

Observation Periods

The observation periods by hospital were as follows:

Getafe University Hospital: 31/Oct/2016 to 01/Jan/2018 in the geriatric ward.

La Paz University Hospital: 01/Jul/2007 to 31/Dec/2015 in the entire hospital.

The prospective follow-up of the cases was conducted for at least 1 year.

Detection, Evaluation and Notification

The procedure for detecting and evaluating ADRs has been described elsewhere. Ramirez et al. (2010) Briefly, in **phase I**, on-file laboratory data at admission or during hospitalisation were screened 7 days a week, 24 h a day. In **phase II**, the patients were identified to avoid duplicates, and the ECRs were reviewed. In **phase III**, a case-by-case evaluation was performed for the remaining cases. For the cases in which an ALS was detected during the hospital admissions of patients over 65 years of age, the ALS was analysed using the ECRs. When a clear alternative cause was ascertained, the case was considered non-drug related. For the remaining cases, two physicians from the Clinical Pharmacology Department conducted a detailed review of patients' records, a patient visit and/or interview with their relatives to obtain more detail and, if necessary, further tests. When a SADR was suspected, a withdrawal of the suspected drugs was discussed with the attending physician, and the patient was followed-up during hospitalisation and referred to a pharmacovigilance consultation. For all patients categorised as having a DILI, a complete adverse reaction report was submitted to the pharmacovigilance centre in Madrid.

Drug-Induced Liver Injury Definition

DILI identification was made in accordance to the criteria defined by the CDER-PhRMA-AASLD Conference, 2000 (EMEA, 2010) and the severity definition employed in the hospital, was the one described by the Harmonized tripartite guidelines of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, 2003).

Causality Assessment

The Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM 1993) (Danan and Benichou, 1993), the most commonly employed diagnostic algorithm for assessing causality in DILI (Danan and Teschke, 2018; Teschke, 2018), includes weighted scoring of an event according to 7 distinct domains related to the temporal relationship between exposure to a particular drug and the liver injury (both its onset and course), the exclusion of alternative non-drug-related aetiologies, exposure to other medications that could explain the DILI, risk factors of the adverse hepatic reaction, evidence in the literature regarding DILI from the drug in question and response to re-exposure to the medication. The total score (ranging from -7 to +14) from the domain-specific assessment classifies the event as highly probable (>8), probable (6–8), possible (3–5), unlikely (1–2) or excluded (<0), based on the likelihood of a DILI (21). The

categories of highly probable, probable, and possible were considered drug related.

Collection of Patient Data

All notifications and comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, toxic habits), basic demographic data (sex, age, weight, height, use of concomitant medications), the timing of the signal (during hospitalisation or causing hospitalisation), the number of drugs consumed at the time of the signal and the characteristics of the DILI and hospital stays, presence of chronification (abnormal laboratory results sustained for more than 3 months), type/pattern of DILI, RUCAM classification, severity (mild, moderate, severe or fatal) and whether the DILI and SADR were recorded in the patients' discharge reports were recorded. Also, the suspected drugs (at the start and end of treatment) were recorded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and outcome. Polypharmacy was defined as the use of more than four drugs in the DILI onset.

Drug Consumption

Drug consumption was characterised at defined daily doses (DDD), which is the standard adult dose of a drug for 1 d treatment, as defined by the World Health Organisation's ATC classification system. DDDs were calculated for cases of DILI that occurred during hospitalisation.

Laboratory Test Results

The laboratory variables were recorded at three time points (baseline, maximum or peak, and outcome recovery) and included: Alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), gamma-glutamyl transferase (GGT), thromboplastin activity, lactate dehydrogenase, creatinine, albumin, blood pH and eosinophils. The increase above the limit of normal for all laboratory variables was calculated.

Data Analysis

In-hospital incidence rate of DILI was calculated by dividing the number of cases of drug-induced reactions by the total number of hospitalised patients older than 65 years during the prospective follow-up. The uncertainty of association was assessed by calculating the 95% two-sided Poisson confidence interval.

Patients' mean of stay was compared with the mean department stay (i.e. the mean stay for all patients in that department). The result was a positive or negative number depending on whether the patients spent more or fewer days in hospital than expected per department per year, which allowed us to report the length of the hospitalisation according to whether the DILI occurred during hospitalisation or caused the hospitalisation.

Incidence rate for DILI per 10,000 DDDs was calculated by multiplying the number of DDDs by the mean number of days each drug was consumed. The result was divided by the consumption of each drug (in DDDs) in the hospital during the study period.

TABLE 1 | Definition of automatic laboratory signals employed to detect drug-induced liver injury.

Alanine aminotransferase (ALAT) × 3 times the upper limit of normal (ULN) or
Alkaline phosphatase (ALP) level × 2 ULN or
Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) × 2 ULN or Bilirubin × 2 times the ULN
Total bilirubin (TB) levels × 2 times the ULN

Descriptive data were presented as means (Standard Deviation) and N (%), proportions). The quantitative variables are presented as mean and standard deviation (SD), and the qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies. Then, a bivariate analysis was performed to determine the variables potentially related to the onset of DILI. For the related qualitative variables, Chi-squared test was employed; and for quantitative variables, Student's t-test or the Mann-Whitney U test, were employed as appropriate.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to evaluate the explanatory factors associated with type, severity, DILI timing (in-hospital or before) and polypharmacy in the DILI cases. To obtain the most parsimonious model, a Backward stepwise procedure was performed, which started with a model using all confounding variables available in the database and removing one after the other until all the remaining variables included in the model were significant. This procedure was used in logistic regression model using as dependent variable the following variables recoded as follows:

DILI type (hepatocellular vs. cholestatic/mixed)

- Severity (severe / moderate vs. mild).
- DILI (in-hospital vs. resulting in hospitalisation).
- Polypharmacy.

Cross-validation of the final models of the logistic regression was made by dividing them into 4, 5, and 10 groups (fold cross-validation), to assess the reproducibility of the statistical differences, and the model's variance estimation. The data analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 20.0.0 (IBM Corporation, United States).

RESULTS

Incidence and Length of Stay

During the study period, 1,594,973 liver tests were processed (GPT/ALT, GGT, ALP or TB), of these, 3,712 met ALS criteria, and a total of 458 cases in 441 patients were categorised as DILI. **Figure 1** shows the flowchart of the PPLSH during the study period. In the Getafe University Hospital, 15 (15.96%) cases of DILI were detected in 15 patients (8 cases resulting in hospitalisation and 7 in-hospital), obtaining a positive predictive value of 15.95%. In the geriatrics department, there were 2041 hospitalisations during the study period. The incidence of DILI was 73.49/10,000 hospitalisations (95% CI 58.11–91.79 per 10,000). In the La Paz Hospital, 443 (12.2%) cases of DILI were detected in 413 patients (117 cases resulting in

hospitalisation and 326 in-hospital), obtaining a positive predictive value of 12.24%. Of these, 17 patients had more than one DILI episode (11 patients had 2 episodes, 1 patient had 3 episodes, and 1 patient had 5 episodes). Of these, 16 cases occurred in the geriatrics department. The incidence of DILI in the geriatrics department was 79.17/10,000 (95% CI 63.44–98.46 per 10,000). There was no significant difference between the cases of DILI detected in the two hospitals. The overall incidence rate of DILI was 76.33/10,000 admissions (95% CI 60.78–95.13 per 10,000).

The most frequent DILI (69.0%) cases were those arising during hospitalisation. The mean length of stay of the patients admitted with a DILI was 14.4 days (+6.44 more days than the mean hospital length of stay), and the mean excess stay due to DILI was +17.9 days. **Table 2** shows the mean excess stay due to DILI (DILI resulting in hospitalisation or in-hospital) and by department. Compared with in-hospital DILI cases, greater severity (moderate or severe or fatal) (24.7% vs. 54.9%, $p < 0.001$), and worse outcome (sequel or death) (11.27% vs. 1.6%, $p = 0.015$), were observed in DILI cases resulting in hospitalisation.

Characteristics of Patients With Drug-Induced Liver Injury

The mean age of the patients with DILI was 76.85 (SD 7.9) years, and 240 were women (54.4%). Of the 441 patients, 9.52% had a history of ADR and 8.4% had previous liver disease. Pre-existing liver disease was associated to a greater severity (fatal 5%, severe 10%, moderate 35%, and mild 50%; $p = 0.042$). **Table 3** lists the characteristics of the patients with DILI. Polypharmacy was present in 86.84% of DILI patients, of which 39.68% received more than 10 drugs. **Table 4** lists the characteristic of the DILI cases. The hepatocellular phenotype was the most frequent type of DILI (53.29%), a higher proportion (65%) of cases were mild (increased ALT levels without jaundice), and the overall DILI-related mortality was 3.27%. **Table 5** lists the mean number of times above the upper limit for the laboratory parameters of the DILI cases. **Table 6** lists the characteristics of DILI cases by sex and age. The age was dichotomized to ≤ 75 vs. > 75 years old. The frequency of DILI in patients older than 75 years was higher than in younger patients (54.37% vs. 45.63%, respectively). There were more women (58.63% vs. 48.33%, respectively) with DILI, and a higher proportion of polypharmacy in those older than 75 years (88.35% vs. 77.99%).

Culprit Drugs

There were 582 culprit drugs. Of the 458 cases, 166 (36.24%) involved two or more suspicious drugs. The most frequently used drugs were paracetamol (50 cases), followed by amoxicillin-clavulanate (42 cases), atorvastatin (37 cases), cephazolin and levofloxacin (both 21 cases), metamizole (18 cases), and meropenem (17 cases). **Table 7** lists the characteristic of the DILI cases per drug, for the most common culprit drugs. In 55.2% of the evaluated drugs the RUCAM indicated that the causal relationship was highly probable. A statistically significant

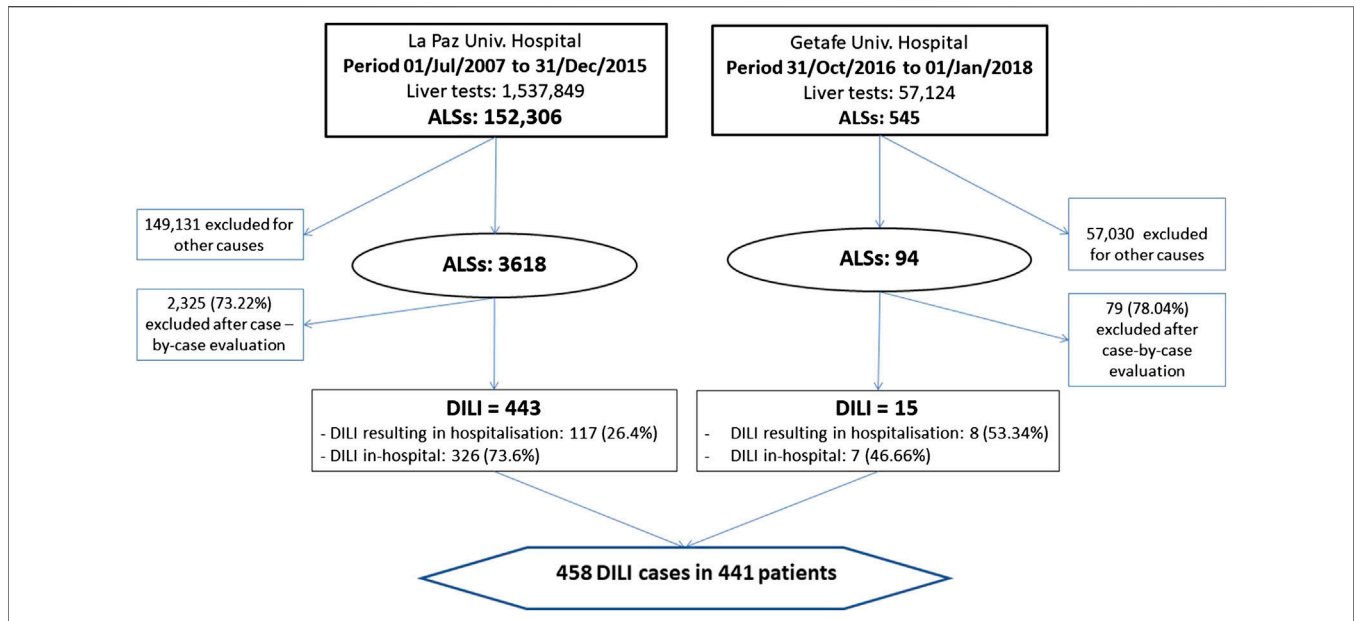


FIGURE 1 | Flowchart of drug-induced liver injury cases detection. Abbreviations: ALSs, automatic laboratory signals.

increase in ALT was observed with levofloxacin, and a significant total bilirubin maximum was observed with amoxicillin-clavulanate (Table 7). The incidence rate of in-hospital DILI per 10,000 DDDs was highest for piperacillin-tazobactam (66.96/10,000 DDDs), followed by meropenem (56.6/10,000 DDDs), and atorvastatin (37.05/10,000 DDDs) (Table 8). Table 9 lists the characteristics of the DILI cases per ATC group. Group J of

anti-infective drugs for systemic use (34.5%) followed by group N of drugs for the central nervous system (20.8%) and group C of the cardiovascular system (13.4%) were the therapeutic groups most frequently associated with DILI cases. Groups J and L (antineoplastic agents and immunomodulators) were associated with a higher percentage of polypharmacy. Group A (digestive system and metabolism) was associated with greater

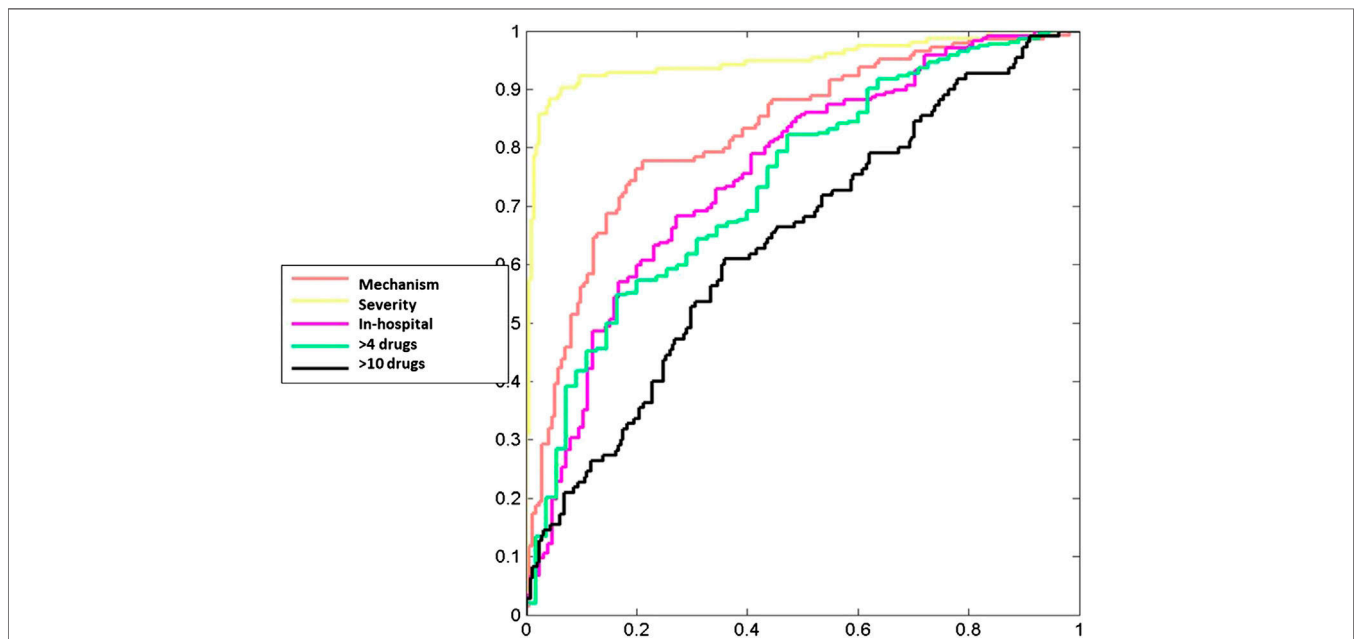


FIGURE 2 | ROC curves for the dependent variables.

TABLE 2 | Prolongation of hospitalisation by medical department.

	DILI RH (n)		DILI IH (n)	
	dd	(+/-d)	dd	(+/-d)
All medical departments (n = 458)	8.41	(+6.44)	8.52	(+17.9)
Internal medicine (n = 120)	9.29	(+4.60)	9.27	(+17.06)
Traumatology (n = 67)	3.6	(+27.4)	3.42	(+21.2)
Others (n = 53)	6.66	(+6.26)	7.61	(+25.75)
Haematology (n = 39)	14.28	(-2.88)	15.6	(+13.24)
Pneumology (n = 36)	11.05	(+6.45)	10.8	(+10.3)
Gastroenterology (n = 29)	7.1	(+12.5)	7.3	(+0.7)
Geriatrics (n = 27)	3.79	(+0.79)	5.15	(+8.36)
Cardiology (n = 26)	6.54	(-0.54)	6.43	(+11.66)
Oncology (n = 25)	11.3	(+0.17)	10.9	(+7.2)
Neurology (n = 21)	9.1	(+1.9)	8.89	(+32.21)
Surgery (n = 15)	6.45	(+36.3)	7.36	(+21.45)

DILI, drug-induced liver injury; DILI RH, mean DILI stays resulting in hospitalisation; DILI IH, mean DILI in-hospital stays; dd, mean department stay during the study period; +/-d, prolongation of hospitalisation in days.

severity (severe and fatal). Outcome recovery creatinine level was significantly higher in group C.

Relevant Factors of Logistic Regression Models

Table 10 shows the final variables included of the logistic regression models. Several regression models were constructed: A) According to the pattern, the discriminant factors for the hepatocellular pattern diagnostic (vs. cholestatic/mixed) were maximum ALT level, maximum ALP level and baseline GGT level with OR (95% CI) per increase of an unit were 1.069 (1.04–1.10), 0.789 (0.702–0.887) and 0.673 (0.541–0.837), respectively; B) according to severity, an increment in one unit in maximum ALT level and an increment of one unit in the maximum TB had a higher risk of severe DILI of 1.05 (CI 1.2–1.08) and 4.14(2.98–5.76), respectively; C) the use of drugs included in the ATC group J of anti-infectives for systemic use and group N of drugs for the central nervous system had a higher risk of in-hospital DILI. On the other hand, an increment of one unit in maximum ALT level and an increment in one unit in maximum TB level had a lower risk of in-hospital DILI (vs. causing hospitalisation). The OR (95% CI) were 2.65 (1.58–4.46), 2.33 (1.26–4.31), 0.963 (0.945–0.982) and 0.941 (0.911–0.973), respectively; D) in DILI due to polypharmacy maximum creatinine levels, baseline TB level and the use of group N were associated with taking more than four drugs. Our results showed that maximum creatinine level was a risk factor with an OR (95% CI) for an increment of one unit of 2.01 (1-0.28-3.15),

TABLE 3 | General characteristics of the patients with drug-induced liver injury.

Variable			
Number of patients, n		441	
Age, years, mean (SD)		76.85	(7.92)
Female sex, n (%)		240	(54.42)
Hospital stay, days, mean (SD)		14.49	(24.15)
Number of drugs, mean (SD)		8.67	(4.21)
Polypharmacy *, n (%)		383	(86.84)
Patients taking 5–10 drugs		208	(47.16)
10 drugs		175	(39.68)
History of ADR, n (%)	No	399	(90.48)
	Yes	42	(9.52)
Previous liver disease	No	403	(91.59)
	Yes	37	(8.41)
Weight (kg), mean (SD)		70.49	(15.12)
Height (cm), mean (SD)		162.93	(75.02)
Blood albumin, mean (SD)		3.25	(0.55)
BMI, mean (SD)		27.72	(5.48)
Hypertension, n (%)	No	125	(28.34)
	Yes	316	(71.66)
Dyslipemia, n (%)	No	262	(59.41)
	Yes	179	(40.59)
Diabetes, n (%)	No	314	(71.20)
	Yes	127	(28.80)
Smoking habit, n (%)	No	301	(68.25)
	Current	42	(9.52)
	Former	98	(22.22)
Alcoholic habit, n (%)	No	369	(83.67)
	Current	52	(11.79)
	Former	20	(4.54)

Polypharmacy * >4 concomitant drugs.

ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

TABLE 4 | General characteristics of drug-induced liver injury cases.

Variable			
Number of cases		458	
DILI during hospitalisation		316	(69)
DILI type	Hepatocellular	243	(53.29)
	Mixed	86	(18.86)
	Cholestatic	127	(27.85)
RUCAM classification	Highly probable	253	(55.24)
	Probable	204	(44.54)
	Possible	1	(0.22)
Severity	Mild	298	(65.06)
	Moderate	109	(23.79)
	Severe	36	(7.86)
	Fatal	15	(3.27)
Outcome	Recovered	399	(87.11)
	Transplantation	0	(0.00)
	Death	15	(3.27)
	Unrelated death	41	(8.95)
	Sequelae	3	(0.66)
Hepatitis chronification	No chronification	451	(98.47)
	Chronification	7	(1.53)
Recorded as hypertransaminasemia in DR	No	192	(42.11)
	Yes	264	(57.89)
DILI recorded in DR	No	292	(64.04)
	Yes	164	(35.96)

Values are number of cases, n (%).

ADR, adverse drug reaction; DR, discharge records; DILI, drug induced liver injury; RUCAM, Roussel Uclaf Causality Assessment Method.

TABLE 5 | Means number of times above upper limit of normality for the laboratory parameters.

Laboratory parameter		Number of times above the ULN	
ALT, U/L (NR, 3.40–4.9)	Baseline	0.6	(0.4)
	Maximum	11.0	(18.5)
	Recovered	1.7	(7.5)
Change per day in ALT	Baseline–Maximum	0.92	(3.28)
	Baseline–Recovered	0.08	(0.74)
	Maximum–Recovered	–0.93	(5.40)
LDH, U/L (NR, 12–78)	Baseline	1.3	(0.9)
	Maximum	5.7	(16.9)
	Recovered	1	(3.8)
Change per day in LDH	Baseline–Maximum	0.49	(3.09)
	Baseline–Recovered	0.02	(0.41)
	Maximum–Recovered	–0.62	(2.85)
ALP, U/L (NR, 84–246)	Baseline	2.2	(23.5)
	Maximum	4.0	(5.7)
	Recovered	1.5	(1.4)
Change per day in ALP	Baseline–Maximum	0.13	(0.26)
	Baseline–Recovered	0.01	(0.08)
	Maximum–Recovered	–0.10	(0.25)
Creatinine, mg/dL (NR, 0.5–1.20)	Baseline	1.1	(0.4)
	Maximum	3.2	(21.3)
	Recovered	1.1	(0.6)
Change per day in creatinine level	Baseline–Maximum	0.38	(5.48)
	Baseline–Recovered	0.002	(0.03)
	Maximum–Recovered	–0.26	(2.05)
Total bilirubin, mg/dl (NR, 0–1)	Baseline	1.4	(2.1)
	Maximum	6.2	(11.4)
	Recovered	1.9	(5.0)
Change per day in total bilirubin level	Baseline–Maximum	0.48	(1.35)
	Baseline–Recovered	0.01	(0.11)
	Maximum–Recovered	–0.44	(0.67)
GGT, U/L (NR, 5–55)	Baseline	1.9	(2.7)
	Maximum	17.5	(21.5)
	Recovered	4.2	(7.3)
Change per day in GGT level	Baseline–Maximum	0.87	(2.04)
	Baseline–Recovered	0.06	(0.23)
	Maximum–Recovered	–0.62	(1.32)
TPAC (%) (NR, 70–110)	Baseline	1.1	(0.2)
	Maximum	0.7	(0.3)
	Recovered	1.0	(0.2)
Change per day in TPAC	Baseline–Maximum	–0.05	(0.08)
	Baseline–Recovered	–0.001	(0.02)
	Maximum–Recovered	0.06	(0.12)
Blood pH (7.35–7.45)	Baseline	1.0	(0.01)
	Maximum	1.0	(0.02)
	Recovered	4.0	(53.6)
Change per day in pH	Baseline–Maximum	–0.001	(0.01)
	Baseline–Recovered	0.0001	(0.002)
	Maximum–Recovered	0.004	(0.01)
Eosinophil count, 10 ³ /μl (NR, 0–0.5)	Baseline	0.4	(0.5)
	Maximum	2.0	(5.1)
	Recovered	0.5	(1.3)
Change per day in eosinophil level	Baseline–Maximum	0.22	(1.04)
	Baseline–Recovered	0.01	(0.12)
	Maximum–Recovered	–0.22	(0.78)

*Values are listed as mean ± SD, unless otherwise noted.

ADR, adverse drug reaction; ALP, alkaline phosphatase; DILI, drug-induced liver injury; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; LDH, lactate dehydrogenase; NR, normal range; SD, standard deviation; TPAC, thromboplastin activity; ULN, upper limit of normality.

whilst in the case of baseline TB level and taking group N drugs were protective factors with OR (95% CI) of 0.744 (0.554–1.00) and 0.488 (0.240–0.835) per increment in one unit in TB levels and the use of group N, respectively; and E) DILI in patients taking more than 10 drugs, the use of group J drugs, baseline creatinine levels and maximum BT level were associated with the event. Our results showed that taking group J drugs and baseline creatinine level were risk factor with OR (95%CI) of 2.08 (1.31–3.32), 1.78 (1.02–3.1) for the use of group J drugs and per increment in one unit in baseline level, respectively. On the other hand, maximum TB level was a protective factor with an OR (95% CI) of 0.946 (0.904–0.990) for an increment of one unit in this parameter. **Figure 2** shows the ROC curves of the parsimonious logistic regression models for the considered outcomes (polypharmacy, severity, in-hospital and pattern of DILI).

For hepatocellular DILI, the model including maximum ALT, maximum ALP and GGT levels had a model performance AUC (95%CI) of 0.820 (0.777–0.872). For severe DILI, the model including maximum ALT and maximum TB levels had a model performance of 0.949 (0.924–0.974). For in-hospital DILI, the model including use of Group J drugs, use of Group N drugs, maximum ALT and maximum TB levels had a performance of 0.756 (0.711–0.800). For DILI related by more than four drugs, the model including use of Group N drugs, maximum creatinine and baseline TB levels had a performance of 0.739 (0.685–0.793). And finally, for DILI related to more than 10 drugs, the model including the use of group J drugs, baseline creatinine and maximum TB levels had a performance of 0.638 (0.582–0.694). **Table 11** shows the performance (AUC (95%CI)) for the parsimonious logistic regression models using all data and cross-validation algorithms. Non-significant cross-validation results indicated a high reproducibility of the models.

DISCUSSION

Incidence and Length of Stay

Very limited data exist on the incidence of DILI in the older population. The annual incidence of DILI has been estimated at between 19.1 and 2.7 cases per 100,000 adults (Sgro et al., 2002; Bjornsson et al., 2013; Vega et al., 2017). The incidence of DILI in patients over 65 years of age belonging our hospitals was 37.9 (95 CI 26.9–51.0) cases per 100,000 inhabitants. Older age appeared to be a risk factor for DILI in a 2-years Icelandic study, because the age-standardised incidence increased from 9 per 100,000 people in the group aged 15–29 years to 41 per 100,000 people in the group aged 80 years and older (Bjornsson et al., 2013). A higher proportion of older people were also found when analysing reports of DILI to WHO VigiBase database system, 62% of liver injury events reported were in adults aged 18–64 years, and 32% were in patients aged 65 years and older (Hunt et al., 2014).

As expected, in-hospital DILI were the most frequent (69%) in our study. A study using a Swiss database of hospitalised patients found that 1 in 100 patients developed DILI during hospitalisation (Meier et al., 2005). A recent single-centre, 1-

TABLE 6 | Characteristics of DILI cases by sex and age.

Variable	Men		Women		p-value	≤ 75years		> 75years		p-value
	Mean/n	Std/%	Media/n	Std/%		Media/n	Std/%	Media/n	Std/%	
Number of cases	211	46.1	247	53.9	0.320	209	45.63	249	54.37	0.045
Sex (female)						101	48.33	146	58.63	0.035
Age (years)	75.3	7.11	77.7	8.45	0.0047					
DILI during hospitalisation	147	69.67	169	68.42	0.8522	146	69.86	170	68.27	0.792
Hospital stay, days	15.6	24.39	13.1	23.86	0.5082	18.5	29.37	10.7	17.91	0.069
History of ADR					0.2342					0.255
No	189	89.57	211	85.43		178	85.17	222	89.16	
Si	22	10.43	36	14.57		31	14.83	27	10.84	
Type					0.2930					0.158
Hepatocellular	108	51.43	135	54.88		100	48.08	143	57.66	
Mixed	37	17.62	49	19.92		50	24.04	36	14.52	
Cholestatic	65	30.95	62	25.20		58	27.88	69	27.82	
Number of drugs	8.7	4.08	8.7	4.28	0.9838	8.4	4.45	8.9	3.93	0.094
Polypharmacy*	181	85.78	202	81.78	0.3046	163	77.99	220	88.35	0.004
RUCAM classification					0.8002					0.425
Highly probable	115	54.50	138	55.87		111	53.11	142	57.03	
Probable	96	45.50	108	43.72		98	46.89	106	42.57	
Possible	0	0.00	1	0.40		0	0.00	1	0.40	
Severity					0.0026					0.680
Mild	123	58.29	175	70.85		137	65.55	161	64.66	
Moderate	57	27.01	52	21.05		52	24.88	57	22.89	
Severe	19	9.00	17	6.88		15	7.18	21	8.43	
Fatal	12	5.69	3	1.21		5	2.39	10	4.02	
Outcome					0.0400					0.8539
Recovered	176	83.81	223	91.02		183	88.41	216	87.10	
Fatal	12	5.71	3	1.22		5	2.42	10	4.03	
Unrelated death	22	10.48	19	7.76		19	9.18	22	8.87	
Sequel	1	0.48	2	0.82		2	0.97	1	0.40	
Previous liver disease					0.3154					0.086
No	189	89.57	228	92.68		185	88.52	232	93.55	
Si	22	10.43	18	7.32		24	11.48	16	6.45	
Weight, Kg	77.5	13.70	65.4	14.52	1.3E-18	73.2	16.03	69.2	14.55	0.013
Height, cm	173.3	107.6	154.1	6.56	1.7E-39	169.7	107.91	157.2	9.53	5.8E-8
Albumin in blood	3.2	0.57	3.3	0.54	0.5854	3.3	0.55	3.2	0.54	0.018
BMI	28.2	5.44	27.6	5.73	0.0438	27.8	6.09	28.0	5.12	0.653
Hypertension					0.8992					5.1E-8
No	61	28.91	69	27.94		86	41.15	44	17.67	
Si	150	71.09	178	72.06		123	58.85	205	82.33	
Dyslipemia					0.8888					0.010
No	125	59.24	149	60.32		139	66.51	135	54.22	
Si	86	40.76	98	39.68		70	33.49	114	45.78	
DM					0.9754					0.374
No	151	71.56	176	71.26		154	73.68	173	69.48	
Si	60	28.44	71	28.74		55	26.32	76	30.52	
Smoker					8.5E-31					0.006
No	86	40.76	224	90.69		125	59.81	185	74.30	
Yes	31	14.69	12	4.86		32	15.31	11	4.42	
Former	94	44.55	11	4.45		52	24.88	53	21.29	
Alcoholism					2.9E-13					2.6E-5
No	147	69.67	235	95.14		158	75.60	224	89.96	
Yes	44	20.85	9	3.64		33	15.79	20	8.03	
Former	20	9.48	3	1.21		18	8.61	5	2.01	
Hepatitis chronification					0.834					0.318
No Cronificación	208	98.58	243	98.38		204	97.61	247	99.20	
Cronificación	3	1.42	4	1.62		5	2.39	2	0.80	
Recorded HT in DR					0.634					0.505
NO	85	40.67	107	43.32		92	44.02	100	40.49	
Si	124	59.33	140	56.68		117	55.98	147	59.51	
Recorded DILI in DR					0.744					0.058
NO	136	65.07	156	63.16		144	68.90	148	59.92	
Si	73	34.93	91	36.84		65	31.10	99	40.08	
ALT					0.037					1.1E-6
Basal	0.6	0.41	0.6	0.44		0.7	0.45	0.6	0.39	

(Continued)

TABLE 6 | (Continued) Characteristics of DILI cases by sex and age.

	Máximo	12.4	22.83	9.8	13.69	0.327	10.8	20.13	11.2	17.04	0.808
	Recuperado	2.0	9.40	1.5	5.39	0.063	2.1	9.41	1.4	5.30	0.040
Change per day in ALT	Basal - Máximo	1.047	3.450	0.814	3.131	0.261	1.079	3.703	0.791	2.882	0.780
	Basal - recuperado	0.122	1.036	0.036	0.279	0.083	0.139	1.065	0.019	0.074	0.925
	Máximo - Recuperado	-1.034	6.734	-0.847	3.918	0.496	-1.055	6.759	-0.827	3.842	0.655
LDH	Basal	1.3	1.16	1.4	0.55	0.016	1.3	0.42	1.4	1.16	0.027
	Máximo	7.4	23.89	4.1	4.95	0.149	5.2	11.16	6.1	20.64	0.703
	Recuperado	1.9	5.48	1.5	0.77	0.045	1.9	5.49	1.5	0.68	0.045
Change per day in LDH	Basal - Máximo	0.840	4.436	0.167	0.493	0.556	0.503	2.422	0.471	3.604	0.412
	Basal - recuperado	0.054	0.595	-0.003	0.066	0.274	0.054	0.577	-0.005	0.120	0.407
	Máximo - Recuperado	-0.702	3.183	-0.537	2.507	0.136	-0.717	3.118	-0.517	2.564	0.805
FA	Basal	1.0	0.41	3.2	31.89	0.039	1.0	0.40	3.3	32.25	0.949
	Máximo	4.2	6.84	3.9	4.59	0.277	3.8	5.64	4.2	5.81	0.251
	Recuperado	1.6	1.57	1.5	1.25	0.8767	1.4	1.44	1.6	1.38	0.035
Change per day in ALP	Basal - Máximo	0.137	0.303	0.116	0.223	0.870	0.107	0.202	0.143	0.308	0.900
	Basal - recuperado	0.014	0.052	0.001	0.098	0.187	0.007	0.033	0.007	0.108	0.033
	Máximo - Recuperado	-0.101	0.301	-0.090	0.195	0.911	-0.076	0.164	-0.113	0.310	0.696
Cr	Basal	1.2	0.40	1.0	0.45	2.7E-12	1.1	0.47	1.2	0.41	0.041
	Máximo	2.4	1.72	4.1	30.19	1.9E-5	4.5	31.91	2.3	1.73	0.088
	Recuperado	1.3	0.65	1.0	0.46	3.5E-9	1.1	0.47	1.2	0.64	0.039
Change per day in Cr	Basal - Máximo	0.100	0.150	0.667	7.779	0.015	0.743	8.230	0.094	0.149	0.798
	Basal - recuperado	0.002	0.044	0.001	0.025	0.360	0.003	0.043	0.0002	0.027	0.442
	Máximo - Recuperado	-0.141	0.216	-0.376	2.874	0.295	-0.376	2.992	-0.166	0.608	0.471
TB	Basal	1.6	2.96	1.2	0.71	6.3E-5	1.4	2.64	1.3	1.47	0.193
	Máximo	7.8	14.34	4.7	7.33	0.002	6.3	11.10	6.1	11.66	0.309
	Recuperado	2.7	7.20	1.3	1.10	6.9E-5	1.9	5.04	2.0	4.94	0.973
Change per day in TB	Basal - Máximo	0.430	0.811	0.520	1.707	0.262	0.548	1.225	0.414	1.446	0.079
	Basal - recuperado	0.017	0.141	-0.002	0.060	0.960	0.016	0.135	-0.002	0.068	0.377
	Máximo - Recuperado	-0.491	0.759	-0.394	0.570	0.101	-0.491	0.661	-0.394	0.673	0.015
GGT	Basal	1.9	2.45	1.9	2.85	0.178	1.9	2.23	1.9	3.00	0.159
	Máximo	17.6	23.05	17.5	20.00	0.926	18.5	24.02	16.6	18.93	0.861
	Recuperado	4.5	8.36	4.0	6.13	0.230	4.6	9.18	3.9	4.93	0.916
Change per day in GGT	Basal - Máximo	0.946	2.230	0.810	1.849	0.328	0.834	1.213	0.911	2.567	0.101
	Basal - recuperado	0.053	0.187	0.067	0.264	0.312	0.066	0.230	0.054	0.229	0.296
	Máximo - Recuperado	-0.581	1.176	-0.653	1.457	0.674	-0.607	1.411	-0.628	1.239	0.519
TPAC	Basal	1.0	0.16	1.1	0.17	0.0002	1.1	0.14	1.0	0.19	0.169
	Máximo	0.7	0.31	0.8	0.33	0.015	0.8	0.29	0.7	0.34	0.112
	Recuperado	1.0	0.19	1.1	0.18	0.0015	1.0	0.17	1.0	0.20	0.179
Change per day in TPAC	Basal - Máximo	-0.049	0.087	-0.043	0.082	0.107	-0.050	0.098	-0.042	0.072	0.968
	Basal - recuperado	4.97E-5	0.017	-0.001	0.018	0.974	-0.0001	0.021	-0.001	0.013	0.509
	Máximo - Recuperado	0.045	0.064	0.083	0.153	0.265	0.057	0.080	0.070	0.146	0.849
pH	Basal	1.0	0.01	1.0	0.01	0.897	1.0	0.00	1.0	0.01	0.551
	Máximo	1.0	0.02	1.0	0.02	0.167	1.0	0.03	1.0	0.02	0.521
	Recuperado	7.0	75.38	1.0	0.08	0.217	1.0	0.01	6.8	74.22	0.085
Change per day in pH	Basal - Máximo	-0.002	0.009	0.0006	0.005	0.226	-0.001	0.007	-0.001	0.008	0.969
	Basal - recuperado	0.0003	0.0017	-0.0001	0.002	0.121	0.0002	0.0013	-6E-5	0.0020	0.126
	Máximo - Recuperado	0.005	0.012	0.0024	0.012	0.074	0.003	0.011	0.004	0.013	0.577
Eo.	Basal	0.3	0.45	0.4	0.51	0.190	0.4	0.39	0.4	0.55	0.838
	Máximo	2.2	6.62	1.7	3.03	0.408	1.7	2.42	2.2	6.52	0.577
	Recuperado	0.5	0.51	0.6	1.68	0.373	0.5	0.52	0.6	1.69	0.370
Change per day in Eo.	Basal - Máximo	0.268	1.460	0.178	0.404	0.288	0.150	0.242	0.280	1.397	0.075
	Basal - recuperado	0.003	0.062	0.016	0.146	0.811	0.007	0.063	0.014	0.148	0.156
	Máximo - Recuperado	-0.286	1.027	-0.165	0.469	0.697	-0.252	0.599	-0.195	0.916	0.168

Abbreviations: Ba-Baseline; BMI, body mass index; Cr, Creatinine (mg/dl); DILI, Drugs induce liver injury; DM, Diabetes mellitus; Eo - Eosinophils (10³/μl). HT,Hypertransaminasemia; DR - discharge records ALT,Alaninotrasferasa(U/L); ALP- alkaline phosphatase (U/L); GGT- gamma-glutamyl transferasa (U/L); LDH- lactatodeshidrogenasa (U/L); Max- Maximum; Mean/n, mean or number as appropriate; Rec Recovered. Polypharmacy >=4 drugs; P-value, significance. TB- total bilirubin (mg/dl); TPAC - thromboplastin activity(%); SD/% standard deviation or percentage as appropriate.

year, prospective Colombian study reported that among hospitalised patients with elevated liver tests 6% had DILI (Cano-Paniagua et al., 2019). Hospitalised patients are regularly monitored for symptoms and by laboratory tests, in contrast, those patients with DILI ultimately resulting in hospitalisation could present abnormal liver function for weeks, which can go unidentified until the patients are admitted to a hospital. In accordance, a greater severity and worse outcome were observed in DILI resulting in hospitalisation in our study.

When comparing DILI by hospital department, internal medicine has the largest number (probably because it focused on the differential diagnosis), followed by traumatology, pneumology and haematology, in which DILI predominantly presented during hospitalisation, possibly due to the frequency of hepatotoxic drugs prescribed by these departments. The DILI causing hospitalisation were more frequently found in the gastroenterology department, as reported by De Valle (De Valle et al., 2006), which is likely due to the department's specialisation in liver disease and the fact that their patients are often directly admitted from the emergency department. Unfortunately, the studies that included hospitalised patients, did not analyse the mean hospital stay or the prolongation of hospitalisations for DILI (Sgro et al., 2002; Meier et al., 2005).

Characteristics of Patients With Drug-Induced Liver Injury

Our patients' mean age was higher than that of other studies (Onji et al., 2009; Danjuma et al., 2020; Lucena et al., 2020), an important factor considering the age-related changes in body composition and hence in pharmacokinetics, which could be associated with increased risk and incidence. The elderly experience increased lipid-soluble drug distribution increased water-soluble drugs concentrations, and increased volume of drug distribution due to a decrease in serum albumin levels (Larrey, 2002; Lucena et al., 2020). In this sense, this study found that low albumin levels were associated with older age, greater severity and death from DILI. The male sex experienced greater severity and poorer outcomes and was associated with more smoking and alcohol consumption in this group. The age and alcohol consumption are well established risk factors for DILI (Danan and Benichou, 1993; Danan and Teschke, 2016; Danan and Teschke, 2018; Danan and Teschke, 2019). The female sex was also more frequent in the group over 75 years of age and was associated with a history of hypertension, dyslipidaemia and polypharmacy. Common chronic non-transmissible diseases that lead to polypharmacy in older people are the reason for the increase in the rate of adverse drug reactions in this population (Kowal et al., 2016; Ghabril et al., 2019). In a population-based case-control study using the UK General Practice Research Database, the risk of developing DILI was increased by a factor of six when a combination of two or more hepatotoxic drugs are present (de Abajo et al., 2004). In this study, pre-existing liver disease was associated to a greater severity of DILI. These results are in concordance with The DILIN Prospective Study in which DILI appeared to be more severe in patients (10%) with pre-existing liver disease (Chalasani et al., 2015).

Characteristics of Drug-Induced Liver Injury Cases

As with our study, previous studies, have identified that the predominant pattern in DILI is hepatocellular (53.29%) (Friis and Andreasen, 1992; Larrey, 2002; Sgro et al., 2002; Meier et al., 2005; De Valle et al., 2006; Xu et al., 2012; Yeboah-Korang et al., 2020). Other studies, have observed varied results for the pattern (Bagheri et al., 2000; Ibanez et al., 2002; Andrade et al., 2005; Onji et al., 2009; Bjornsson et al., 2013), with a predominance of the cholestatic pattern, which was also associated with older age, which is probably related to a delay in the diagnosis, given that the symptoms are less manifest in the elderly (Onji et al., 2009), a situation that is avoidable with proactive pharmacovigilance. Regarding severity, (Aithal et al., 2011), it was observed that most cases had mild severity (65.07%), in accordance with previous studies (Meier et al., 2005; Lucena et al., 2009; Bjornsson et al., 2013; Douros et al., 2015).

Previous studies have frequently associated advanced age with persistent/chronic abnormalities due to a decrease in tissue repair function as the body ages Fontana et al., 2015). However, our results are in line with those of the study by Bjornsson and Davidsdottir (Bjornsson and Davidsdottir, 2009), which conducted a long follow-up of hospitalised patients, most of whose liver tests, normalised during follow-up, remaining free of liver morbidity and presenting a similar chronification rate to our study (1.53% vs. 1.2%).

Regarding the low rate of recorded DILI and hypertransaminasemia in the clinical discharge reports, there are numerous studies (Levy et al., 1999; Bagheri et al., 2000; Meier et al., 2005; De Valle et al., 2006; Xu et al., 2012) demonstrating a high rate of underestimation in the ADRs by spontaneous reporting, closely related to our study's findings (35.96 and 57.89%, respectively). In a French population-based study, the number of hepatic events was 16 times greater than the number of spontaneously reported to the French authorities (Sgro et al., 2002). It was observed that the recorded rate depended on the severity and characteristics of the DILI, with more frequent registration in severe cases and for cholestatic patterns. However, our study had physicians from the Department of Clinical Pharmacology, who discuss the majority of cases with the attending physician. This approach, lead to an increase in the recorded rate of DILI in the discharge clinical reports, thereby demonstrating that if a retrospective analysis of only discharge reports had been conducted, 60–70% of cases would be lost (Meier et al., 2005) and that when a patient returns to the hospital, the new treating physician would not have all the patient's information.

Culprit Drugs

The top 5 drugs implicated in causing DILI in our study were, in descending order of frequency, paracetamol, amoxicillin-clavulanate, atorvastatin, cephazolin and levofloxacin. Except for drugs not indicated for older adult patients, our results were similar to those of a large DILI database (Teschke, 2018).

TABLE 8 | Incidence by consumption in cases of in-hospital drug-induced liver injury.

Drugs	No. of HULP/DH Cases	ATC	DDD (U) VIA	Consumption in DDDs in DILI DH *	Consumption during the study period (DDD)	Incidence rate (per 10,000 DDDs)	95% CI (per 10,000 DDDs)
Piperacillin-Tazobactam	15	J01CR05	14 (g) P	138.83	310,987.11	66.96	51.92–83.97
Meropenem	15	J01DH02	3 (g) P	30.38	80,506.56	56.60	43.17–72.72
Atorvastatin	21	C10AA05	20 (mg) O	38.05	215,664.00	37.05	1.6–11.66
Ceftriaxone	15	J01DD04	2 (g) P	13.5	58,930.00	34.36	25.21–49.84
Cephazolin	20	J01DB04	3 (g) P	8.4	55,506.00	30.27	17.79–39.28
Amoxicillin Clavulanic	27	J01CR02 P1	1.5 (g) 0.3 (g) P	10.92	127,664.02	23.09	4.11–17.08
Methotrexate	10	L04AX03	2.5 (mg) O	6.7	32,435.43	20.66	51.04–83.97
Paracetamol	42	N02BE01	3 (g) O/P/R	27.72	843,477.48	13.80	7.65–22.23
Enoxaparin	15	B01AB05	2 (U) P	58.33	815,045.61	10.73	5.49–18.39
Dextetoprolen	16	M01AE17	75 (mg) O/P	8.45	242,935.29	5.57	2.20–11.67
Levofloxacin	10	J01MA12	0.5 (g) P/O	2.31	70,420.00	3.28	1.09–8.77
Metamizole	15	N02BB02	3 (g) P/O/R	12	2,342,993.88	0.77	0.02–3.69

*DILI only during hospitalization; All consumption calculations are in grams. DILI, drug-induced liver injury; DH, during hospitalization; ATC, anatomical, therapeutic, chemical classification system; DDD, defined daily dose; CI, confidence interval; mg, milligrams; g, grams; O, oral; P, parenteral; R, rectal; U, international unit.

diclofenac and azathioprine were the most frequent causative agents (Bjornsson et al., 2013). More recently, in US, a 3-years study antibiotics and herbal and dietary supplements were the most frequent causative drug groups (Vega et al., 2017). Other studies have explored the causative drug groups of in-hospital DILI cases, being antiinfectives for systemic use, anticonvulsants or antineoplastic the most frequent implicated drugs (Meier et al., 2005; Cano-Paniagua et al., 2019). Antimicrobials and cardiovascular drugs were most frequently implicated in hepatotoxicity in older population in the Spanish DILI Registry and US Drug-induced Liver Injury Network (DILIN) (Lucena et al., 2009; Chalasani et al., 2015). In this sense, antiinfectives for systemic use, drugs for the central nervous system, and cardiovascular system drugs were found to be the therapeutic groups most frequently associated with DILI cases, both DILI resulting in hospitalisation and DILI in-hospital.

Relevant Factors of Logistic Regression Models

In relation to the relevant factors included in the logistic regression models in terms of pattern and severity, the findings published in the literature by the Hy's law and phenotype standardisation (Temple, 2006; Aithal et al., 2011) were confirmed. In the scientific literature, the RUCAM (Danan and Teschke, 2018) considers age a risk factor; however, no relationship between age and DILI in the explanatory models was found, despite the fact that the calculated incidence was greater than the general incidence reported in previous studies (Sgro et al., 2002; Bjornsson et al., 2013; Yang et al., 2017). Ethnicity has been reported as a risk factor, but unfortunately, it was not included in the data collection. Other risk factors such as alcoholism, chronic hepatitis, diabetes, human immunodeficiency virus infection, malnutrition, pregnancy and tuberculosis have been related to DILI but as risk contributors when associated with certain medications (Zimmerman, 1986; Bruno et al., 2005; Núñez, 2006; Rosenberg et al., 2007; Snijedewind et al., 2012). In our study, renal function impairment and the use of anti-infective drugs were found to be associated with DILI in polypharmacy and in-hospital DILI, respectively. Reduction of renal clearance with age is the most relevant and predictable change in drug pharmacokinetic, reducing the threshold dose needed to initiate cellular damage, especially in association with comorbidities and polypharmacy (Lucena et al., 2020). Antimicrobial ranks as the first causative drug class in several large cohorts of patients with DILI, and antimicrobial usage is much higher in older adult patients (Lucena et al., 2009; Bjornsson et al., 2013; Chalasani et al., 2015).

Strengths and Limitations

Compared with the spontaneous reporting system (in which recognising an ADR can be difficult, only 1–10% of ADRs are spontaneously reported), the prospective pharmacovigilance programmes help to improve the detection of ADRs, the diagnosis of the causal drug and the reporting of ADRs, with high quality information on the ADRs and early identification

TABLE 10 | Saturated models of logistic regression (explanatory variables, odds ratio and 95% confidence interval, area under the curve) of: (A) Type of DILI; (B) DILI severity; (C) DILI occurring during hospitalization vs. resulting in hospitalization; (D) DILI by > 4 drugs vs. ≤ 4 drugs; and (E) DILI by > 10 drugs vs. ≤ 10 drugs.

Variable	p-value	OR	LL	UL
(A) Type (hepatocellular vs. Cholestatic/mixed)				
Max ALT (U/L)	1.9E-05	1.069	1.037	1.102
Max ALP (U/L)	7.5E-05	0.789	0.702	0.887
Baseline GGT (U/L)	3.7E-04	0.673	0.541	0.837
AUC		0.825	0.777	0.872
(B) Severity (severe vs. moderate/mild)				
Max ALT(U/L)	2.14E-04	1.050	1.023	1.078
Max TB (mg/dl)	2.55E-17	4.146	2.983	5.763
AUC		0.949	0.924	0.974
(C) DILI during vs. resulting in hospitalization				
Group J	2.3E-04	2.652	1.578	4.459
Group N	0.007	2.331	1.259	4.314
Max ALT (U/L)	1.4E-04	0.963	0.945	0.982
Max TB (U/L)	3.0E-04	0.941	0.911	0.973
AUC		0.756	0.711	0.800
(D) DILI by > 4 drugs vs. ≤ 4 drugs				
Group N	0.012	0.448	0.240	0.835
Max creatinine (mg/dl)	0.002	2.007	1.279	3.149
Baseline TB (mg/dl)	0.050	0.744	0.554	1.000
AUC		0.739	0.685	0.793
(E) DILI by > 10 drugs vs. ≤ 10 drugs				
Group J	0.002	2.083	1.307	3.320
Baseline creatinine (mg/dl)	0.044	1.779	1.015	3.119
Max BT (mg/dl)	0.017	0.946	0.904	0.990
AUC		0.638	0.582	0.694

AUC, area under the curve; ALT, aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase; Group J, anti-infectives for systemic use; Group N, central nervous system drugs; LL, lower limit of 95% confidence interval; OR, odds ratio; TB, total bilirubin; p-value, statistical significance; UL, upper limiter of 95% confidence interval.

TABLE 11 | Performance for the parsimonious logistic models using all data and cross-validation algorithms.

Variable	Validation of final models								
	Model			Validation 4 fold		Validation 5 fold		Validation 10 fold	
	AUC	LL	UL	AUC	p-value	AUC	p-value	AUC	p-value
Type	0.825	0.777	0.872	0.818	0.795	0.819	0.827	0.812	0.590
Severity	0.949	0.924	0.974	0.950	0.924	0.947	0.906	0.946	0.828
During hospitalization	0.756	0.711	0.800	0.747	0.715	0.754	0.928	0.754	0.945
>4 drugs	0.739	0.685	0.793	0.732	0.804	0.728	0.677	0.721	0.512
>10 drugs	0.638	0.582	0.694	0.638	0.980	0.601	0.194	0.612	0.358

AUC, area under the curve; LL, lower limit of 95% confidence interval; p-value, statistical significance; UL, upper limit of 95% confidence interval; 4-fold, 4-fold cross validation; 5-fold, 5-fold cross validation; 10-fold, 10-fold cross validation.

causal drugs (paracetamol, amoxicillin-clavulanate and atorvastatin) were reported. This type of proactive drug surveillance favours the creation of explanatory models of risk factors and helps to better monitor DILI in some of the most vulnerable and underrepresented populations. This surveillance not only increases our knowledge of DILI in this population but also improves their detection, the diagnosis of the culprit drugs and the notification of DILI.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available contacting the corresponding authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The three corresponding authors (LP, JAC, and ER) participated in the design, data collection, statistical analysis and writing of this article. OL and LR-M participated in the design of the study and the article writing. DG-R participated in the writing and edition. JF participated in the design.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Clinical Pharmacology department of the La Paz University Hospital, the clinical pharmacologist of the Biomedical Research Foundation at the

Getafe University Hospital and the Geriatric department of Getafe University Hospital for their contribution to the study.

The authors would like to thank Morote.net for their help in editing the manuscript.

REFERENCES

- Aithal, G. P., Watkins, P. B., Andrade, R. J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., et al. (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. 89 (6), 806–815. doi:10.1038/clpt.2011.58
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., Garcia-Ruiz, E., et al. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 129 (2), 512–521. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.006
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., García-Muñoz, B., Borraz, Y., Pachkoria, K., et al. (2006). Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 44 (6), 1581–1588. doi:10.1002/hep.21424
- Bagheri, H., Michel, F., Lapeyre-Mestre, M., Lagier, E., Cambus, J. P., Valdiguié, P., et al. (2000). Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50 (5), 479–484. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00282.x
- Bjornsson, E., and Davidsdottir, L. (2009). The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J. Hepatol.* 50 (3), 511–517. doi:10.1016/j.jhep.2008.10.021
- Bjornsson, E. S., Bergmann, O. M., Bjornsson, H. K., Kvaran, R. B., and Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 144 (7), 1419–1425. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Bruno, S., Maisonneuve, P., Castellana, P., Rotmensz, N., Rossi, S., Maggioni, M., et al. (2005). Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ (Clin. Res. ed.)*. 330 (7497), 932. doi:10.1136/bmj.38391.663287.E0
- Caliz, I., Robles-Diaz, M., Garcia-Munoz, B., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Garcia-Cortes, M., et al. (2016). Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 65 (3), 532–542. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.003
- Cano-Paniagua, A., Amariles, P., Angulo, N., and Restrepo-Garay, M. (2019). Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann. Hepatol.* 18 (3), 501–507. doi:10.1016/j.aohep.2018.11.008
- Center for Drug Evaluation and Research (2019). Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation> (Accessed November 9, 2020).
- Chalasan, N., and Bjornsson, E. (2010). Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 138 (7), 2246–2259. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.001
- Chalasan, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., et al. (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 148 (7), 1340–1352.e7. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006
- Cotreau, M. M., von Moltke, L. L., and Greenblatt, D. J. (2005). The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin. Pharmacokinet.* 44 (1), 33–60. doi:10.2165/00003088-200544010-00002
- Council for International Organizations of Medical Sciences Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting'. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). <https://cioms.ch/publications/product/drug-induced-liver-injury/> (Accessed October 30, 2020), 160.
- Danan, G., and Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.* 46 (11), 1323–1330. doi:10.1016/0895-4356(93)90101-6
- Danan, G., and Teschke, R. (2018). Drug-induced liver injury: why is the Roussel Uclaf causality assessment method (RUCAM) still used 25 Years after its launch?. *Drug Safety* 41 (8), 735–743. doi:10.1007/s40264-018-0654-2
- Danan, G., and Teschke, R. (2019). Roussel Uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future. *Front. Pharmacol.* 10, 853. doi:10.3389/fphar.2019.00853
- Danan, G., and Teschke, R. (2016). RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (1), 14. doi:10.3390/ijms17010014
- Danjuma, M. I., Almasri, H., Alshokri, S., Khir, F. K., Elmalik, A., et al. (2020). Avoidability of drug-induced liver injury (DILI) in an elderly hospital cohort with cases assessed for causality by the updated RUCAM score. *BMC Geriatrics*. 20 (1), 346. doi:10.1186/s12877-020-01732-3
- de Abajo, F. J., Montero, D., Madurga, M., and García Rodríguez, L. A. (2004). Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 58 (1), 71–80. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
- De Valle, M. B., Av Klinteberg, V., Alem, N., Olsson, R., and Bjornsson, E. (2006). Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment. Pharmacol. Therapeutics.*, 24 (8), 1187–1195. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x
- Douros, A., Bronder, E., Andersohn, F., Klimpel, A., Thomae, M., Sarganas, G., et al. (2015). Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79 (6), 988–999. doi:10.1111/bcp.12565.38.Medina-
- EMA (2010). Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI). EMA/CHMP/SWP/150115/2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-evaluation-drug-induced-liver-injury-dili_en.pdf (Accessed November 10 2020).
- Evans, R. S., Pestotnik, S. L., Classen, D. C., Horn, S. D., Bass, S. B., and Burke, J. P. (1994). Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann. Pharmacother.* 28 (4), 523–527. doi:10.1177/106002809402800417
- FDA Drug induced liver injury rank (DILIRank) dataset (2020). FDA. Available in: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-diliranck-dataset> (Accessed November 9 2020).
- Fontana, R. J., Hayashi, P. H., Barnhart, H., Kleiner, D. E., Reddy, K. R., Chalasani, N., et al. (2015). Persistent liver biochemistry abnormalities are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury. *Am. J. Gastroenterol.* 110 (10), 1450–1459. doi:10.1038/ajg.2015.283
- Friis, H., and Andreasen, P. B. (1992). Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J. Int. Med.* 232 (2), 133–138. doi:10.1111/j.1365-2796.1992.tb00562.x
- Ghabril, M., Gu, J., Yoder, L., Corbitto, L., Ringel, A., Beyer, C. D., et al. (2019). Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 Months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 157 (5), 1245–1252.e3. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.006
- Herrlinger, C., and Klotz, U. (2001). Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 15 (6), 897–918. doi:10.1053/bega.2001.0249
- Hunt, C. M., Yuen, N. A., Stirnadel-Farrant, H. A., and Suzuki, A. (2014). Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 70 (2), 519–526. doi:10.1016/j.yrtph.2014.09.007
- Ibanez, L., Perez, E., Vidal, X., and Laporte, J. R. (2002). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J. Hepatol.* 37 (5), 592–600. doi:10.1016/s0168-8278(02)00231-3
- ICH (2003). Guideline on E2D postapproval safety data management: definitions and standards for expedited reporting. London: CPMP/ICH/3945/03. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-12.pdf (Accessed November 9, 2020).

- Kang, Y., Kim, S. H., Park, S. Y., Park, B. Y., Lee, J. H., An, J., et al. (2020). Evaluation of drug-induced liver injury developed during hospitalization using electronic Health record (EHR)-Based algorithm. *Allergy, Asthma Immunol. Res.* 12 (3), 430–442. doi:10.4168/aaair.2020.12.3.430
- Kowal, P., Goodkind, D., and He, W. (2016). An aging World: 2015, international population reports. Washington DC: U.S. Government Printing Office. Available at: <http://www.census.gov/library/publications/2016/demo/P95-16-1.html> (Accessed November 9, 2020).
- Larrey, D. (2000). Drug-induced liver diseases. *J. Hepatol.* 32 (Suppl. 1), 77–88. doi:10.1016/s0168-8278(00)80417-1
- Larrey, D. (2002). Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin. Liver Dis.* 22 (2), 145–155. doi:10.1055/s-2002-30105
- Levy, M., Azaz-Livshits, T., Sadan, B., Shalit, M., Geisslinger, G., and Brune, K. (1999). Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54 (11), 887–892. doi:10.1007/s002280050571
- Lucena, M. I., Andrade, R. J., Kaplowitz, N., Garcia-Cortes, M., Fernandez, M. C., Romero-Gomez, M., et al. (2009). Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 49 (6), 2001–2009. doi:10.1002/hep.22895
- Lucena, M. I., Sanabria, J., Garcia-Cortes, M., Stephens, C., and Andrade, R. J. (2020). Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 5 (9), 862–874. doi:10.1016/S2468-1253(20)30006-6
- Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P. J., et al. (2005). Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61 (2), 135–143. doi:10.1007/s00228-004-0888-z
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury (2012). , National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548236/> (Accessed November 9, 2020), Atorvastatin. [Updated 2017 Aug 3]. [Internet].
- Núñez, M. (2006). Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management *J. Hepatol.* 44 (Suppl. 1), S132–S139. doi:10.1016/j.jhep.2005.11.027
- Onji, M., Fujioka, S-I., Takeuchi, Y., Takaki, T., Osawa, T., Yamamoto, K., et al. (2009). Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatol. Res.: The Official J. Japan Soc. Hepatol.* 39 (6), 546–552. doi:10.1111/j.1872-034X.2009.00492.x
- Ramirez, E., Carcas, A. J., Borobia, A. M., Lei, S. H., Pinana, E., Fudio, S., et al. (2010). A pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting of serious adverse drug reactions in hospitalized patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 87 (1), 74–86. doi:10.1038/clpt.2009.185
- Ramirez, E., Medrano-Casique, N., Tong, H. Y., Bellon, T., Cabanas, R., Fiandor, A., et al. (2017). Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83 (2), 400–415. doi:10.1111/bcp.13096
- Ramirez, E., Rodriguez, A., Queiruga, J., Garcia, I., Diaz, L., Martinez, L., et al. (2019). Severe hyponatremia is often drug induced: 10-year results of a prospective pharmacovigilance program. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* 106 (6), 1362–1379. doi:10.1002/cpt.1562
- Ramirez, E., Rossignoli, T., Campos, A. J., Munoz, R., Zegarra, C., Tong, H., et al. (2013). Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69 (1), 97–110. doi:10.1007/s00228-012-1303-9
- Rosenberg, P., Urwitz, H., Johannesson, A., Ros, A-M., Lindholm, J., Kinnman, N., et al. (2007). Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J. Hepatol.* 46 (6), 1111–1118. doi:10.1016/j.jhep.2007.01.024
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., et al. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 36 (2), 451–455. doi:10.1053/jhep.2002.34857
- Snijdwend, I. J. M., Smit, C., Godfried, M. H., Nellen, J. F. J. B., de Wolf, F., Boer, K., et al. (2012). Hcv coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J. Infect.* 64 (4), 409–416. doi:10.1016/j.jinf.2011.12.012
- Tegeer, I., Levy, M., Muth-Selbach, U., Oelkers, R., Neumann, F., Dormann, H., et al. (1999). Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 47 (5), 557–564. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00926.x
- Temple, R. (2006). Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 15 (4), 241–243. doi:10.1002/pds.1211
- Temple, R. J., and Himmel, M. H. (2002). Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *J. Am. Med. Assoc.* 287 (17), 2273–2275. doi:10.1001/jama.287.17.2273
- Teschke, R. (2018). Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf causality assessment method. *Expet. Opin. Drug Metabol. Toxicol.* 14 (11), 1169–1187. doi:10.1080/17425255.2018.1539077
- Vega, M., Verma, M., Beswick, D., Bey, S., Hossack, J., Merriman, N., et al. (2017). The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf.* 40 (9), 783–787. doi:10.1007/s40264-017-0547-9
- Xu, H. M., Chen, Y., Xu, J., and Zhou, Q. (2012). Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J. Gastroenterol.* 18 (41), 5972–5978. doi:10.3748/wjg.v18.i41.5972
- Yang, L-X., Liu, C-Y., Zhang, L-L., Lai, L-L., Fang, M., and Zhang, C. (2017). Clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury. *Chinese medical journal* 130 (2), 160–164. doi:10.4103/0366-6999.197995
- Yeboah-Korang, A., Louissaint, J., Tsung, I., Prabhu, S., and Fontana, R. J. (2020). Utility of a computerized ICD-10 algorithm to identify idiosyncratic drug-induced liver injury cases in the electronic medical record. *Drug Saf.* 43 (4), 371–377. doi:10.1007/s40264-019-00903-5
- Zimmerman, H. J. (1986). Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 10 (1), 3–15. doi:10.1111/j.1530-0277.1986.tb05605.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Pedraza, Laosa, Rodriguez-Mañas, Gutiérrez-Romero, Frías, Carnicero and Ramirez. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.