

Articole originale

UTILIZAREA SCORULUI DE PROBABILITATE NARANJO ÎN CHIRURGIE

Liviu Dubei^{1*}, Nicoleta Dubei²

1 – Secția Chirurgie Generală

2 – Secția Medicină Internă

Spitalul Municipal „Sfinții Doctori Cosma și Damian” Rădăuți

Rezumat

Dezvoltarea spectrului medicamentos atrage cu sine și apariția patologiei medicamentoase. În practica curentă întâlnim numeroase cazuri de pacienți care prezintă o anumită suferință provocată de un medicament sau o procedură anume. În ultimii 5 ani am întâlnit 5 cazuri de pancreatită acută catalogată drept medicamentoasă: interferon 2 cazuri; carbamazepină 2 cazuri; contraceptive 1 caz. Criteriile Naranjo nu țin cont de interacțiunile medicamentoase. Medicamentele sunt evaluate individual pentru cauzalitate și în funcție de scorul obținut se apreciază dacă un alt factor ar putea fi implicat în apariția evenimentului advers, stabilind astfel relația de cauzalitate. Pentru a stabili etiologia medicamentoasă a pancreatitei acute am eliminat alte cauze posibile; ținând cont de criteriile de probabilitate Naranjo am putut presupune cu mare probabilitate că etiologia a fost de medicamentoasă.

Introducere

Evoluția tehnologică în medicină atrage cu sine și creșterea riscului pentru pacienți și nu în ultimul rând pentru profesioniști. Acest risc este cuprins într-un cerc vicious în care performanța crește foarte mult dar cu un anumit preț. Acest preț poate fi neconvenabil pentru unul sau altul dintre actorii acestor activități medicale. Dezvoltarea spectrului medicamentos atrage cu sine și apariția patologiei medicamentoase. În practica curentă întâlnim numeroase cazuri de pacienți care prezintă o anumită suferință provocată de un medicament sau o procedură anume.

Material și metodă

De ce ar prezenta un chirurg un ghid de

farmacovigilență? Datorită faptului că pacienții care ajung într-un serviciu de chirurgie utilizează o diversitate mare de medicamente; datorită reacțiilor adverse extrem de variate care pot surveni, unele extrem de rare, altele uzuale, a implicațiilor medico-legale care urmează recomandărilor la externare, a creșterii duratei de viață, ceea ce are ca efect creșterea consumului unor medicamente cu potențial iatrogen major la vârste din ce în ce mai înaintate și care pot ajunge internați în serviciile chirurgicale.

Scopul acestui articol este de a arăta utilitatea și modul de utilizare a scorului Naranjo în practica chirurgicală. Voi prezenta o scală de probabilitate care poate fi inclusă în ghidul de farmacovigilență, scală care poate orienta într-o măsură relativ mare dacă medicamentul sau procedura a produs suferința pentru care pacientul se adresează medicului. În ultimii 5 ani am întâlnit 5 cazuri de pan-

* Adresă corespondență autor: Dr. Liviu Dubei, MD, PhD, Spitalul Municipal “Sf. Doctori Cosma și Damian” Rădăuți, E-mail: liviudubei@yahoo.com

creatită acută catalogată drept medicamentoasă, etiologia fiind cuprinsă în tabelul de mai jos (tabelul 1).

Folosirea scorului de probabilitate Naranjo în raportarea unei iatrogenii medicamentoase și în terapia acesteia este ușor de realizat și foarte benefică. Poate fi utilizat în oricare dintre afecțiunile care pot fi provocate de un medicament/procedură. L-am utilizat pentru identificarea cauzelor iatrogene în pancreatita acută.

Medicamentul	Numărul de cazuri
Interferon	2
Carbamazepină	2
Contraceptive	1

Tabelul 1. Etiologia medicamentoasă a pancreatitelor acute medicamentoase.

Rezultate

Cum se interpretează? Reacțiile adverse medicamentoase sunt atribuite unei categorii de probabilitate după scorul total după cum urmează: sigur (scor 9 sau mai mare), probabil (5–8), posibil (1–4) și îndoielnic (0 sau mai puțin). Criteriile Naranjo nu țin cont de interacțiunile medicamentoase. Medicamentele sunt evaluate individual pentru cauzalitate și în funcție de scorul obținut se apreciază dacă un alt factor ar putea fi dus la evenimentul advers, stabilind astfel relația de cauzalitate. Pentru a stabili etiologia medicamentoasă a pancreatitei acute am eliminat cauzele posibile (litiaza biliară, alcoolul, proceduri chirurgicale la nivelul căilor biliare sau pancreasului, dislipidemiile, hipercalcemiile, etc.) și ținând cont de criteriile de probabilitate Naranjo am putut presupune cu mare probabilitate că etiologia a fost de cauza medicamentoasă. Scorul de probabilitate a fost cuprins între 5 și 8.

Trebuie urmărite câteva criterii recomandate de WHO – UMC:

- a. relația temporală dintre utilizarea medicamentului în cauză și apariția simptomelor;
- b. relația temporală dintre renunțarea utilizării medicamentului și dispariția simptomelor;
- c. reapariția simptomelor odată cu reintroducerea medicamentului.
- d. scăderea intensității simptomelor cu reducerea dozelor;

Criteriile Naranjo pe care le-am urmărit au inclus următoarele:

- a. prezența unui efect advers amintit în prospect;
- b. dispariția efectelor după întreruperea administrării;
- c. reapariția simptomelor după reintroducerea medicamentului;
- d. absența apariției efectului la administrarea unui medicament placebo;
- e. determinarea serică a medicamentului incriminat în doze toxice;
- f. creșterea efectului advers odată cu creșterea dozei și efect invers la scăderea dozei;
- g. istoric de efecte adverse la administrarea medicamentului;
- h. confirmarea efectelor adverse prin evidențiere obiectivă.

Discuții

În 1981, chilianul C. A. Naranjo a publicat rezultatele unei cercetări efectuate independent cu medici și farmaciști, referitor la 63 de efecte adverse ale medicamentelor (1, 2). El a definit zece criterii (a căror prezență/absență a fost notată cu cifre), pe baza cărora a stabilit patru posibilități ca un anumit efect să fie urmarea administrării unui medicament, și anume: sigur (scor 9 sau mai mare), probabil (5–8), posibil (1–4) și îndoielnic (0 sau mai puțin). Cu cât scorul este mai mare, cu atât mai mare este probabilitatea ca efectul să fie consecința folosirii medicamentului. Pentru calcularea scorului, se poate accesa pe internet *Naranjo Scale online calculator* care afișează imediat rezultatul, după completarea listei cu cele zece criterii. Inițial, scorul Naranjo a fost destinat folosirii în spitale și nu este validat pentru asistența primară (încă). Scorul este din ce în ce mai mult întrebuintat de diferite organizații și de redacțiile revistelor medicale, pentru a verifica acuratețea celor afirmate în articolele primite spre publicare.

Indiferent de mijloacele de care dispunem cum putem fi siguri de faptul că patologia survenită este provocată de un anumit medicament? Modalitatea de identificare a reacțiilor adverse este dificilă. În astfel de situații complexe, anumite aplicații digitale pot fi de ajutor, acestea putând fi programate să avertizeze atunci când se produce sau există o

anumită reacție adversă potențial provocată de medicament (3, 4).

Totuși în ciuda progreselor tehnice există și metode empirice care permit o evaluare corectă a probabilității ca un eveniment advers să aibă loc. O analiză mai formală și logică poate ajuta la distingerea evenimentelor care pot fi atribuite unui medicament de la cele asociate cu bolile subiacente sau cu alți factori (7). Mai mulți anchetatori, inclusiv cercetători de la FDA, au dezvoltat astfel de proceduri logice de evaluare sau algoritmi, pentru eva-

luarea probabilității unui eveniment advers (7, 8-12). Aproape toate aceste metode utilizează variabilele critice de cauzalitate identificate de Sir Austin Bradford Hill în 1965 (13). Cel mai larg acceptat (tabelul 2) dintre aceste instrumente este algoritmul Naranjo (10).

Monitorizarea automată a evenimentelor adverse poate căuta cuvinte cheie sau fraze în întreaga înregistrare medicală a pacientului pentru a identifica medicația administrată, rezultatele de laborator sau codurile unor probleme iatrogene care pot indica faptul că un

Întrebare	Da	Nu	Nu se știe	Scor
1. Există rapoarte concludente anterioare pe această reacție?	+1	0	0	
2. Evenimentul advers apare după ce medicamentul suspectat a fost administrat?	+2	-1	0	
3. Dispariția reacției adverse când medicamentul a fost întrerupt sau un anumit antagonist a fost administrat?	+1	0	0	
4. Reacția adversă reapare atunci când medicamentul a fost readministrat?	+2	-1	0	
5. Există cauze alternative (altele decât medicamentul) ce pot fi cauzat aceasta reacție?	-1	+2	0	
6. Reacția reapare atunci când a fost primit un placebo?	-1	+1	0	
7. A fost detectată în sânge (sau alte fluide) în concentrații cunoscute a fi toxice?	+1	0	0	
8. A fost reacție mai severă atunci când doza a fost crescută sau mai puțin severă atunci când doza a fost diminuată?	+1	0	0	
9. A prezentat pacientul o reacție similară în orice expunere anterioară la medicament?	+1	0	0	
10. A fost evenimentul advers confirmat de dovezi obiective?	+1	0	0	
Total scor				

Tabelul 2. Algoritm Naranjo. Criteriile Naranjo clasifică probabilitatea ca apariția unei patologii iatrogene să fie legată de terapia medicamentoasă; aceste criterii se bazează pe o listă de întrebări care evaluează anumiți parametri cum ar fi: asocierea temporală a administrării medicamentului și apariția evenimentului, cauzele alternative ale evenimentului, dozele de medicament, relația doza-răspuns și experiența anterioară a pacientului cu același medicament. Implicarea medicamentului în apariția unui anumit eveniment advers este atribuit unei categorii de probabilitate din scorul total după cum urmează: foarte probabil dacă scorul total este de 9 sau mai mare, probabil pentru un scor de 5-8, posibil pentru 1-4 și îndoielnic dacă scorul este 0. Criteriile Naranjo nu țin cont de interacțiunile medicament-medicament. Medicamentele sunt evaluate individual pentru cauzalitate, iar punctele sunt deduse dacă un alt factor poate avea ca rezultat evenimentul advers, slăbind astfel asocierea cauzală. Modificat după: Naranjo CA et al (2).

pacient a fost deja tratat pentru o reacție adversă a unui medicament. Această metodă de detectare descoperă semnificativ mai multe evenimente adverse, inclusiv erorile de medicație, decât metodele empirice sau rapoartele de incidente (5, 6).

Concluzii

Oricare dintre medicamentele utilizate pot determina efecte adverse mai mult/mai puțin evidente. Standardizarea practicii medicale este un instrument prin care elementul aleator este minimizat în practică. Recunoașterea unei reacții adverse a unui medicament este un moment important în conduita terapeutică a unui bolnav întrucât îngrijirile ulterioare pot necesita prescrierea mai multor medicamente pentru a corecta patologia indusă de medicament.

De asemenea, caracterul subiectiv al rezultatelor sau al interpretării simptomelor se reduce semnificativ. La pacienții cu morbidități asociate poate fi dificil să se deosebească o reacție adversă de o exacerbare a unei boli existente sau o nouă problemă medicală, datorită unei simptomatologii complexe, acestea fiind marile încercări pentru clinicieni. Atunci când se suspectează o reacție la medicament, clinicianul ar trebui să investigheze dacă medicamentul respectiv este cunoscut că provoacă o astfel de reacție, să excludă alte posibile cauze alternative și să stabilească o legătură temporală între debutul reacției și administrarea medicamentului. Atunci când metodele empirice nu reușesc sau produc rezultate de cauzalitate neclare, utilizarea unui instrument de evaluare a probabilității, cum ar fi scara de probabilitate Naranjo, va produce deseori rezultate mult mai clare.

Din acest motiv o practică clinică corectă trebuie să respecte următoarea idee: ori de câte ori un pacient simte ceea ce pare a fi o exacerbare a unei afecțiuni existente sau când un pacient dezvoltă ceea ce pare a fi o nouă problemă medicală în timp ce este tratat pentru altceva, trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect advers al unui medicament și trebuie adăugat la lista diagnosticelor diferențiale care trebuie eliminate. Poate fi drogul cel vinovat!

De aceea, pentru a afirma cu mare probabilitate etiologia medicamentului în apariția simptomelor se impune prezența unui scor de probabilitate cuprins între 5 și 8. Scorul de ≥ 9 conferă scorului Naranjo calitatea de instrument de stabilire cu certitudine a etiologiei.

Bibliografie

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
2. Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
3. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm.* 1992;27:774-783. Abstract.
4. Gandhi TK, Bates DW. Computer adverse drug event detection and alerts. In: *Making Healthcare Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices.* Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
5. Al-Tajir GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1169-1174. Abstract.
6. Brown S, Black K, Mrochek S, et al. RADARX: recognizing, assessing, and documenting adverse Rx events. *Proc AMIA Symp.* 2000:101-105.
7. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health.* 1982;5:1982.
8. Tallarida R, Murray RB, Eiben C. A scale for assessing the severity of diseases and drug reaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:381-390. Abstract.
9. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(suppl):105S-110S.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245. Abstract.
11. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13:223-227. Abstract.
12. Hutchinson TA, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:5-16. Abstract.
13. Hill AB. The environment and disease association or causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300. Abstract