ACHHEP
Asociación Chilena de Hepatologia

QUE FARMACOS PUEDO RECIBIR?

CUÁLES DEBO EVITAR?

MÁXIMO J. CATTANEO BUTELER

RED HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

LOS MÉDICOS ME DIJERON QUE POR MI ENFERMEDAD DEL HÍGADO NO PUEDO TOMAR NINGÚN MEDICAMENTO…

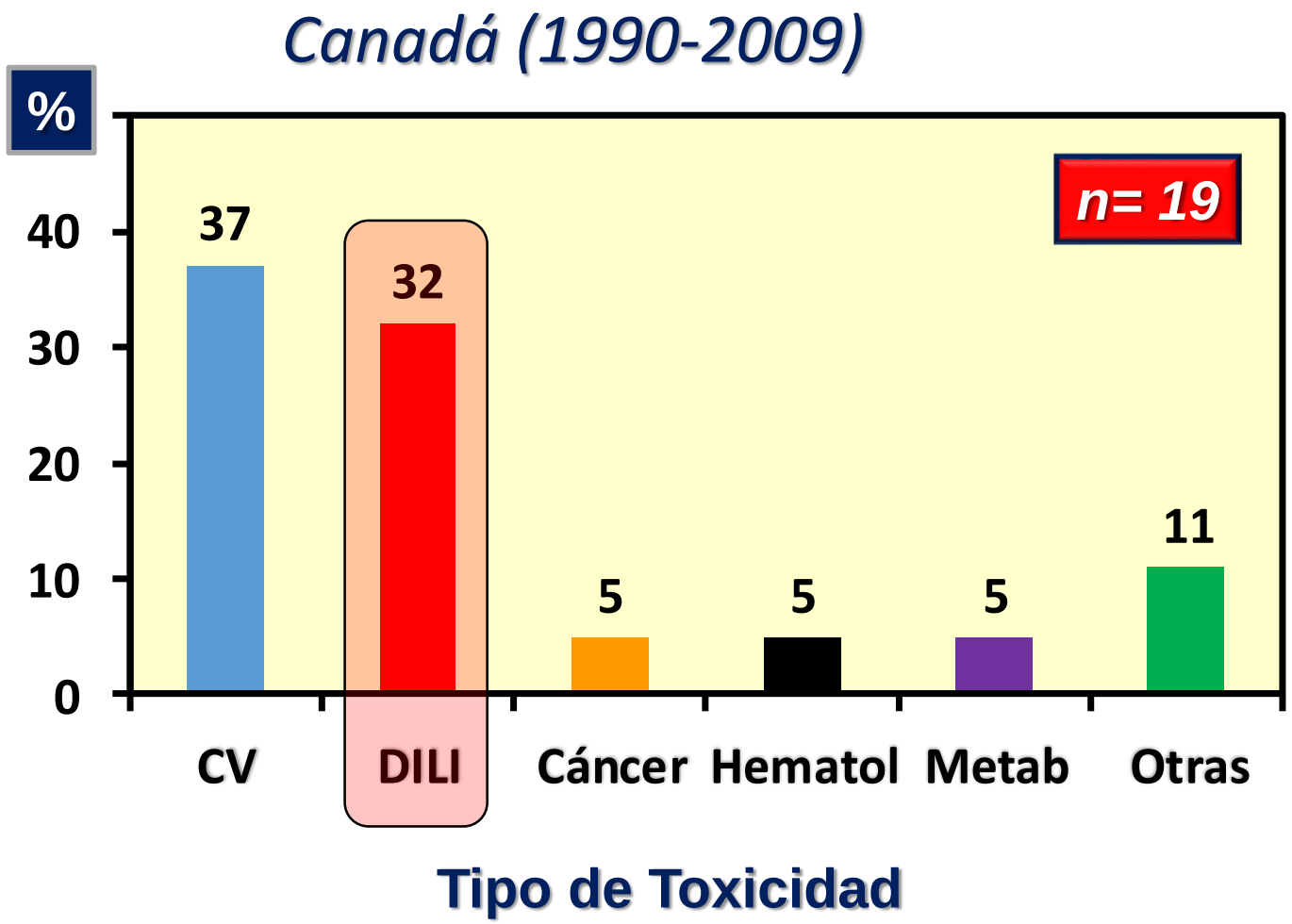
PERFIL DE SEGURIDAD DE UN FÁRMACO
PRINCIPALES DIFICULTADES

-NÚMERO DE SUJETOS EXPUESTOS GENERALMENTE NO ES SUFICIENTE

-POBLACIÓN "SELECTA"

-TIEMPO DE FASE DE PRUEBA LIMITADO

MOTIVO DE LA DISCONTINUACIÓN DE FÁRMACOS DEL MERCADO POR RAZONES DE SEGURIDAD



Lexchin J, Open Medicine 2014

Daño Hepático Inducido por Drogas: DILI

TÓXICOS

Drogas "recreativas"

Fármacos

Hierbas y suplementos dietarios

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL HUESPED

Risk Factor	Agents	Risk Factor	Agents
Older age	anti-tuberculous agents, erythromycin, halothane, nitrofurantoin, flucloxacillin, amoxicillin/clavulanate (cholestatic form)	Female gender	diclofenac, sulindac, halothane, flucloxacillin, isoniazid, nitrofurantoin, chlorpromazine, erythromycin
Children	salicylates (Reye's) valproate	Chronic alcoholism	acetaminophen, methotrexate, isoniazid halothane
Obesity	methotrexate halothane	HIV infection	cotrimoxazole, abacavir
Fasting/ malnutrition	acetaminophen	Coinfection with HBV or HCV	highly active antiretroviral therapy, anti-tuberculosis agents

¿ES RELEVANTE?

> 1000 compuestos potencialmente hepatotóxicos.

+- 400 con hepatotoxicidad demostrada.

1/10.000-100.000 expuestos

Ausencia de marcadores clínicos, biológicos y anatomopatológicos de DILI.

Fenotipo heterogéneo: GRAN SIMULADORA.

Ostapowicz, Annals of internal medicine, 2002. //Bjornsson, Gastroenterology, 2013 // Sgro, C. Hepatology, 2002. // Navarro, *NEJM* 2006 // *Andrade,* World journal of gastroenterology 2007. // Lucena, Gastroenterologia y hepatologia, 2011

899 casos de DILI

	Therapeutic classes	n		Individual agents[a]	n
1	Antimicrobials	408	1	Amoxicillin-clavulanate	91
2	Herbal and dietary supplements	145	2	Isoniazid	48
3	Cardiovascular agents	88	3	Nitrofurantoin	42
4	Central nervous system agents	82	4	Sulfamethoxazole/ trimethoprim	31
5	Anti-neoplastic agents	49	5	Minocycline	28
6	Analgesics	33	6	Cefazolin	20
7	Immunomodulatory	27	7	Azithromycin	18
8	Endocrine	20	8	Ciprofloxacin	16
9	Rheumatologic	13	9	Levofloxacin	13
10	Gastrointestinal	12	10	Diclofenac	12

Gastroenterology 2015:1340–52

ETIOLOGÍA

Individual Agent (*n*)	Latin DILI Network (LATINDILIN) Registry (*n* 206)	Spanish DILI Registry (*n* 867) *	DILIN Study (*n* 899)
Amoxicillin-clavulanate	20	186	91
Diclofenac	13	16	12
Nimesulide	11	9	-
Nitrofurantoin	11	-	42
Cyproterone acetate	9	3	-
Ibuprofen	7	22	1
RIP + INH + PIZ#	7	29	-
Carbamazepine	5	8	4
Phenytoin	4	3	12
Thiamazole	4	7	3

Hepatology **2015** // *Int. J. Mol. Sci.* **2016** // *Gastroenterology* **2015**

POR MI ENFERMEDAD DEL HIGADO TENGO PROHIBIDO EL PARACETAMOL…

ANALGÉSICOS

INCIDENCIA APROXIMADA 1-10/100000 EXPOSICIONES AL AÑO

FACTOR DE RIESGO DE RAH: SEXO FEMENINO, EDAD > 50 AÑOS, USO CONCOMITANTE DE FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS, ENF HEPÁTICAS.

DICLOFENAC: 1-5/100000 EXPOSICIONES

IBUPROFENO 1,6/100000 EXPOSICIONES

INHIBIDORES DE LA COX2 RARAMENTE HTX

PARACETAMOL

- BUEN PERFIL DE SEGURIDAD A DOSIS TERAPEÚTICAS
- DOSIS MENORES A 4 GR SON SEGURAS
- EXPOSICIONES > 7,5 GR (150 MG/ KG) AUMENTA RIESGO DE HTX
- EVITAR DOSIS > 2 GR EN FORMA CRÓNICA EN PACIENTES CON DH PRINCIPALMENTE POR ALCOHOL
- OTROS FACTORES: AYUNO, INGESTA DE ALCOHOL, ADMINISTRACIÓN DE OTROS HTX

ANTIMICROBIANOS

- INCIDENCIA 1-10/100000 PRESCRIPCIONES
- AMOXICILINA + AC CLAVULÁNICO AUMENTA 1,7/10000 PRESCRIPCIONES AL COMBINARLO
- INCLUSO 1/1000 EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON EXPOSICIÓN REITERADA
- COTRIMOXAZOL HTX FRECUENTE
- QUINOLONAS Y CEFALOSPORINAS ADECUADO PERFIL DE SEGURIDAD

ANTIFÚNGICOS Y ANTI TBC

ISONIACIDA ANTI TBC MAS HTX. LUEGO PIRAZINAMIDA Y RIFAMPICINA

ITRACONAZOL Y KETOCONAZOL MAS FRECUENTE HTX

ANTIDIABÉTICOS

- INSULINA MEJOR PERFIL DE SEGURIDAD
- METFORMINA BAJO RIESGO DE HTX
- TIAZOLIDINDIONAS MONITORIZAR, EVITAR SI ANTEC DE HTX A TROGLITAZONA
- SULFONILUREAS MONITORIZAR

HIPOLIPEMIANTES

- ESTATINAS: BUEN PERFIL DE SEGURIDAD: 0,2/100000 EXPOSICIONES
- NO UTILIZAR ÁCIDO NICOTÍNICO EN PACIENTES CON ENF HEPÁTICA
- FIBRATOS BAJO RIESGO DE TOXICIDAD, MONITORIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS

PERFIL DE SEGURIDAD DE UNA DROGA

¿La droga está reportada como hepatotóxica?

¿La droga que está tomando se asocia a hepatotoxicidad?

Registros DILI

¿Qué tipo de reacción causa habitualmente?

▼

Colestasis
Hepatitis

¿Con qué frecuencia la produce?

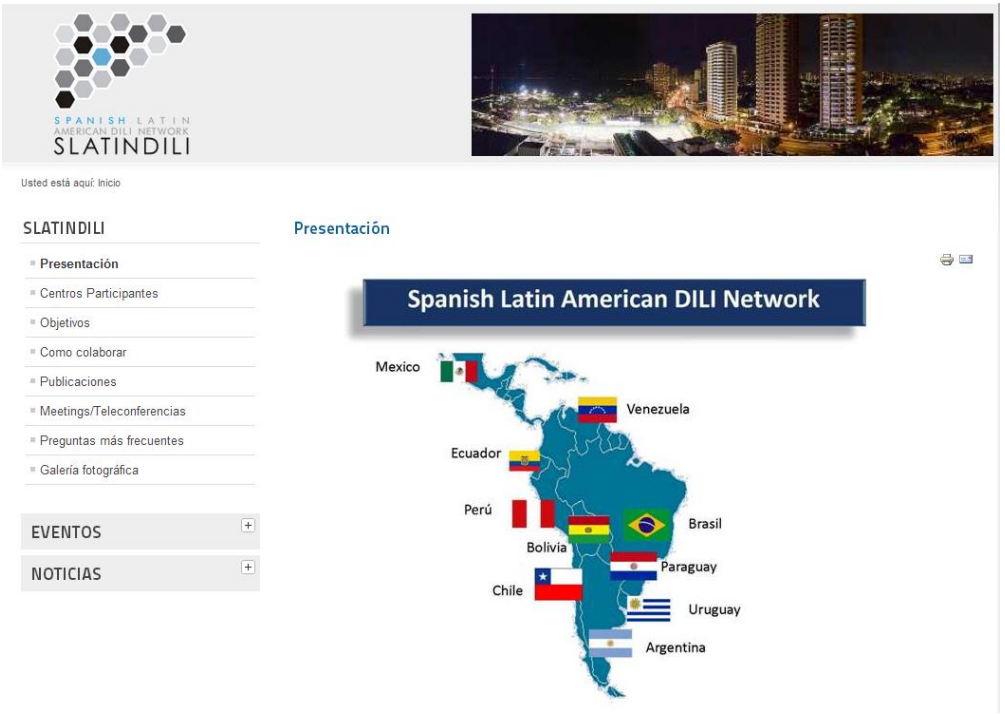
¡Debemos reportar!

¿A qué severidad está asociada?

ARGUMENTOS A FAVOR DEL DIAGNÓSTICO DE DILI

Existen >650 Drogas Que Producen DILI

LiverTox *(NIDDK)* - DILIN *(NIDDK-Duke)* - SLATINDILI



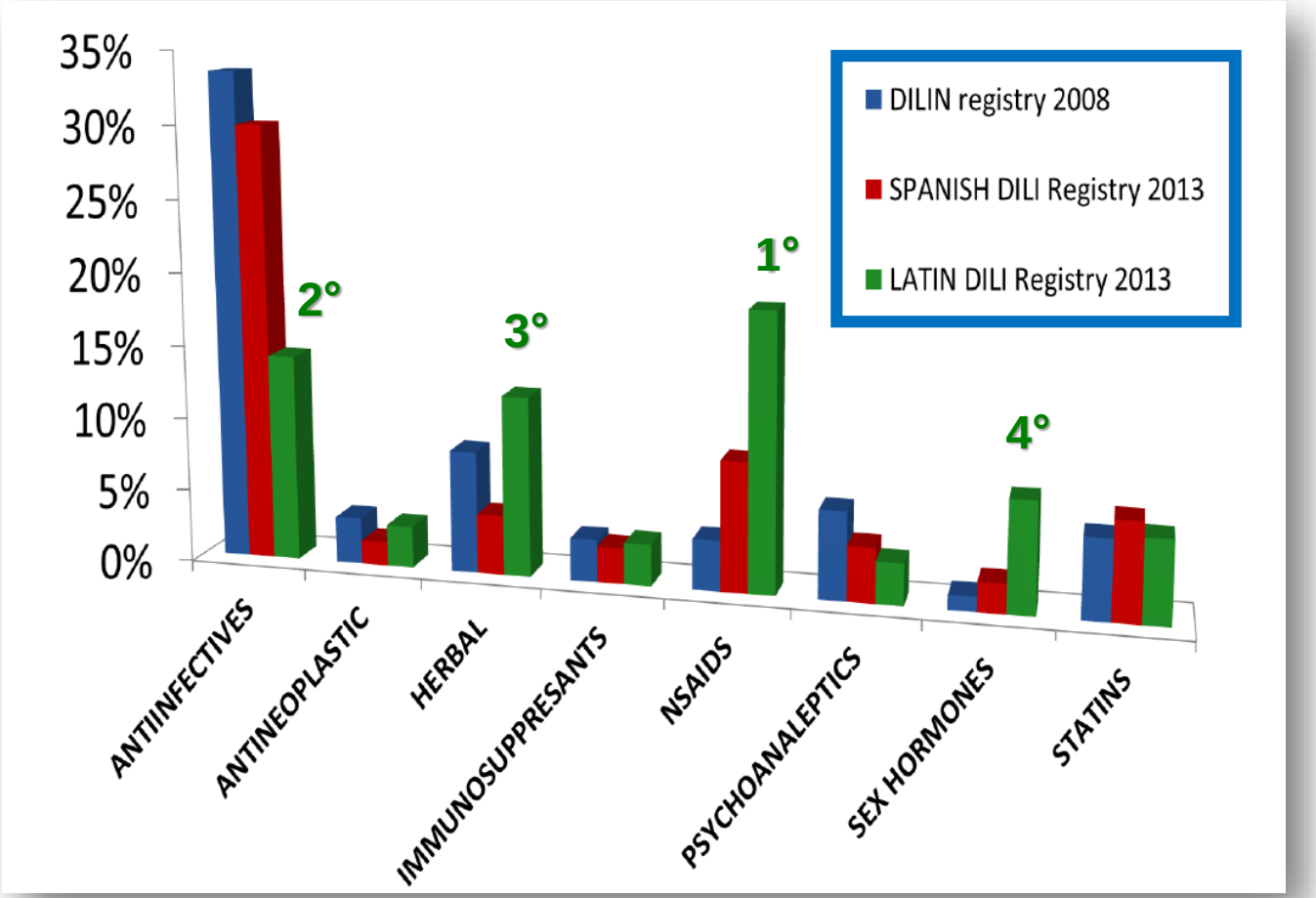
SLATINDILI

⬇

Spanish Latin American DILI Network

http://www.slatindili.uma.es/

GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LOS REGISTROS

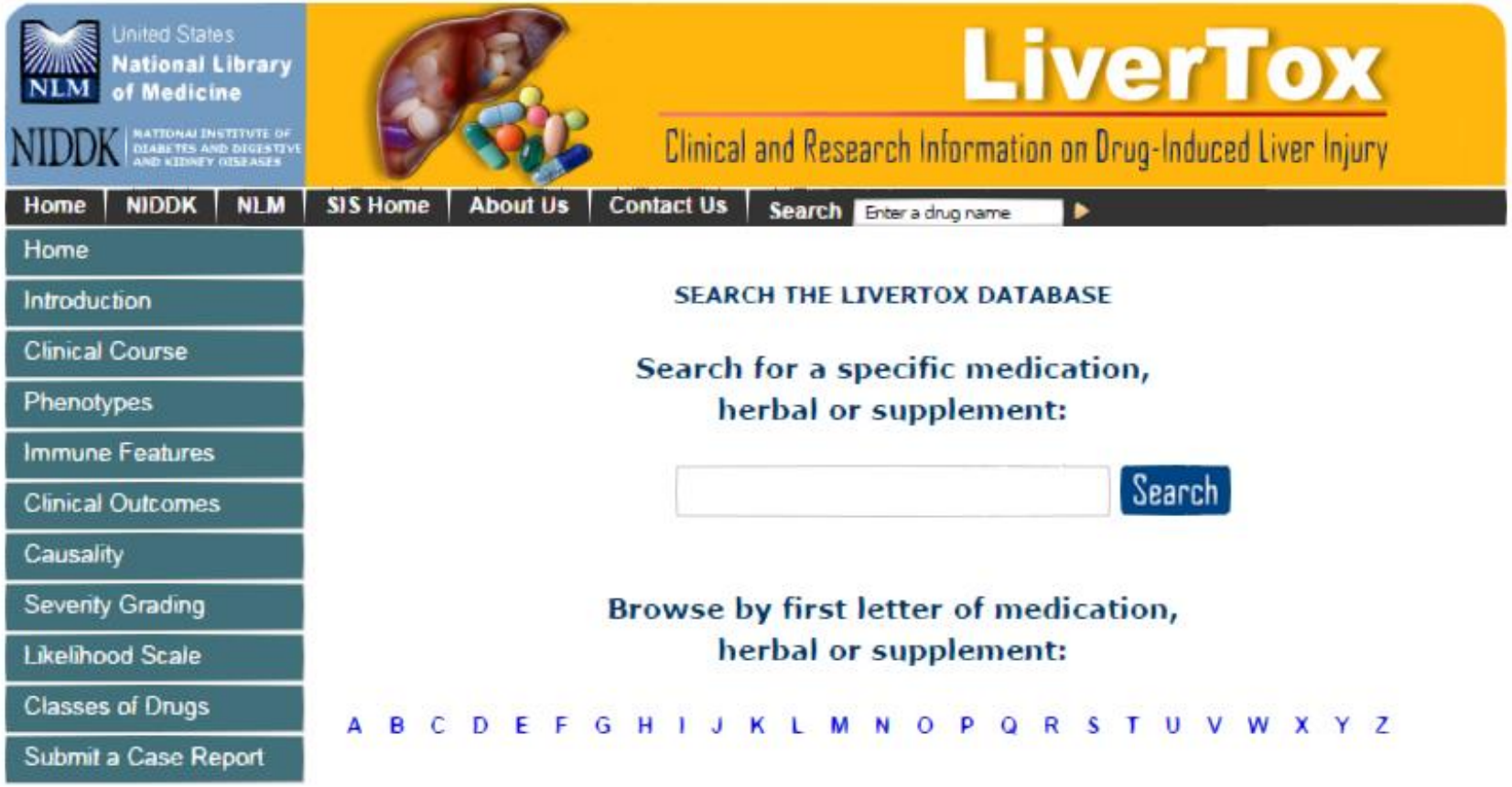


BESSONE F, EASL 2013

Web Site Sobre DILI: LIVERTOX

Patrocinada ➡ NIDDK – NLM

http://livertox.nih.gov/aboutus.html



DILI en LA: Compilación de Casos Publicados

Período Estudiado de 1996 - 2012
Casos publicados de DILI en LA ➡ n=176
Drogas reportadas ➡ n=53

Casos	Grupo terapéutico
32%	Antiinflamatorios
19%	Antibióticos
18%	Genito-urinario y Hormonas

Hernández N, Ann Hepatol 2014

Construyendo el Diagnóstico de DILI

Utilizar el sentido común, recordar algunas reglas básicas y considerar primero que …

Dame Sheila Sherlock
(1918-2001)

"Toda alteración del hepatograma debe ser considerada hepatotoxicidad hasta que se demuestre lo contrario"

MUCHAS GRACIAS