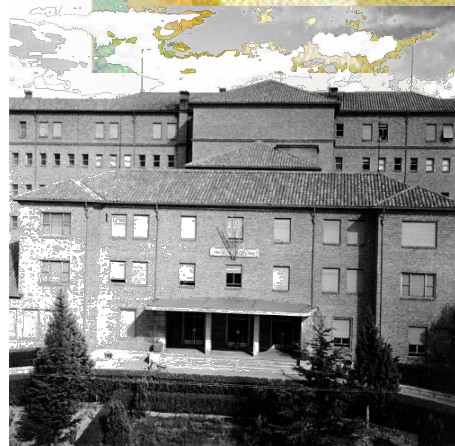


HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS EN LA UNIDAD DE DIGESTIVO: 2008-2010



E. Garza, MT Botella, C. Thomson, MJ Alcalá
Servicio de Digestivo H. Obispo Polanco.

JORNADAS CIENTIFICAS H.O.P. Noviembre 2010



Hepatotoxicidad por fármacos

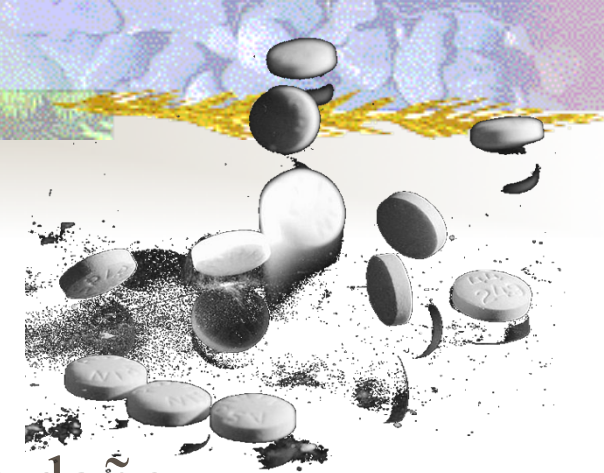
- la mayoría reacciones idiosincrásicas, impredecibles.
- Antibióticos: Amoxi-Clavulánico, AINES, analgésicos, anticonvulsivantes,...
- Más frecuente: hepatitis aguda, con ictericia, náuseas, astenia,.. de gravedad en el 10% de los casos.
- Diagnóstico: *sospecha*, descartar otras causas; mejoría tras la *retirada del fármaco*. Relación cronológica.



Hepatotoxicidad por fármacos

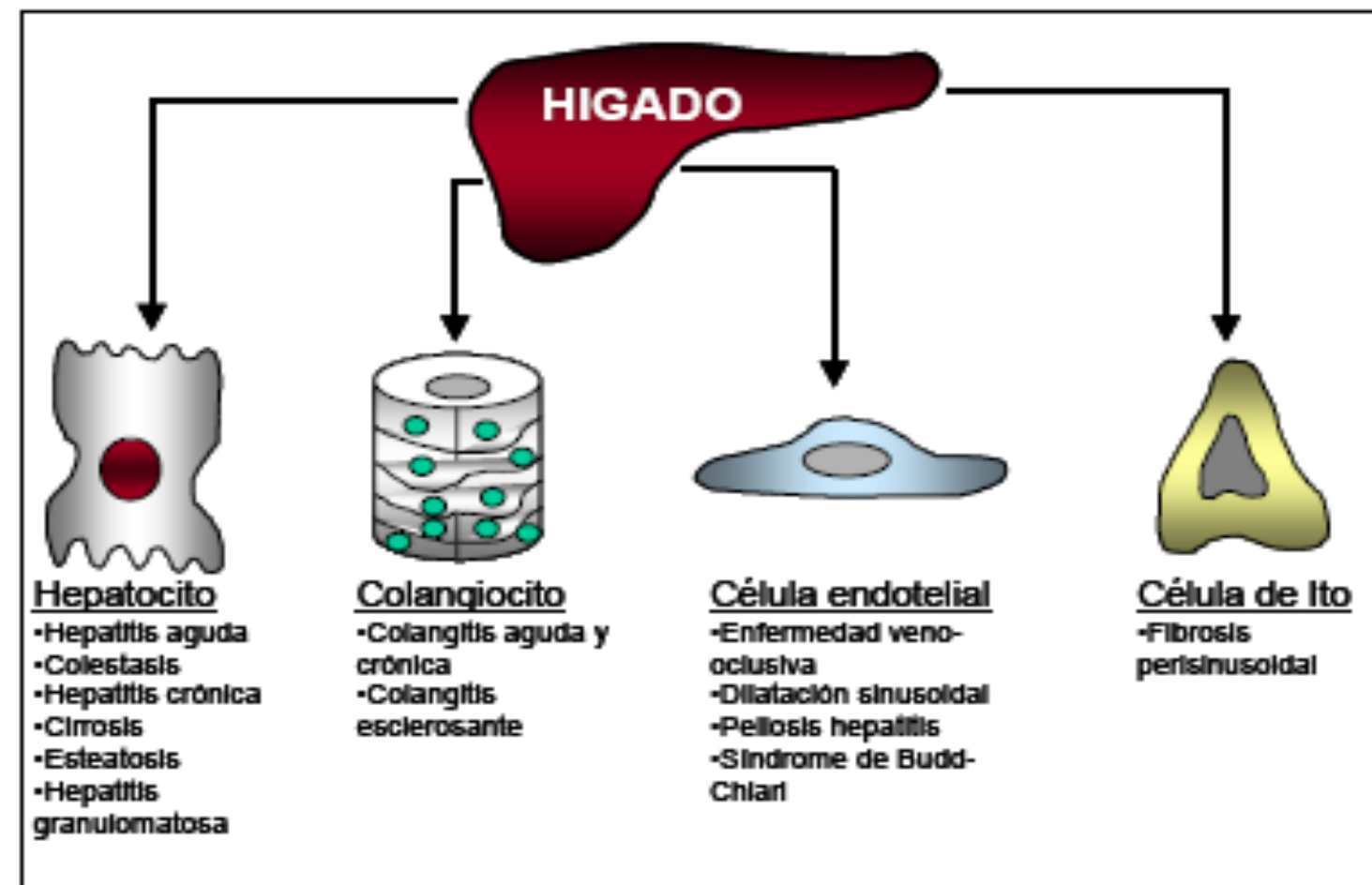
- Responsable de más de la mitad de casos de fallo agudo hepático en EE.UU.
- La discontinuación de la toma es la medida más eficaz para aumentar la supervivencia
- El daño hepatocelular presenta mayor mortalidad. Predictores: edad, nivel de ALT y de bilirrubina.

MECANISMOS HF



- **Toxicidad directa o intrínseca:** daño reproducible, dosis dependiente, causado de forma directa o a través de metabolitos activos
- **Toxicidad indirecta o idiosincrásica:** impredecible, independiente de la dosis.
 - Idiosincrasia Metabólica: metabolito tóxico, en mayor cantidad
 - Idiosincrasia Inmunoalérgica: fármaco se comporta como un hapteno

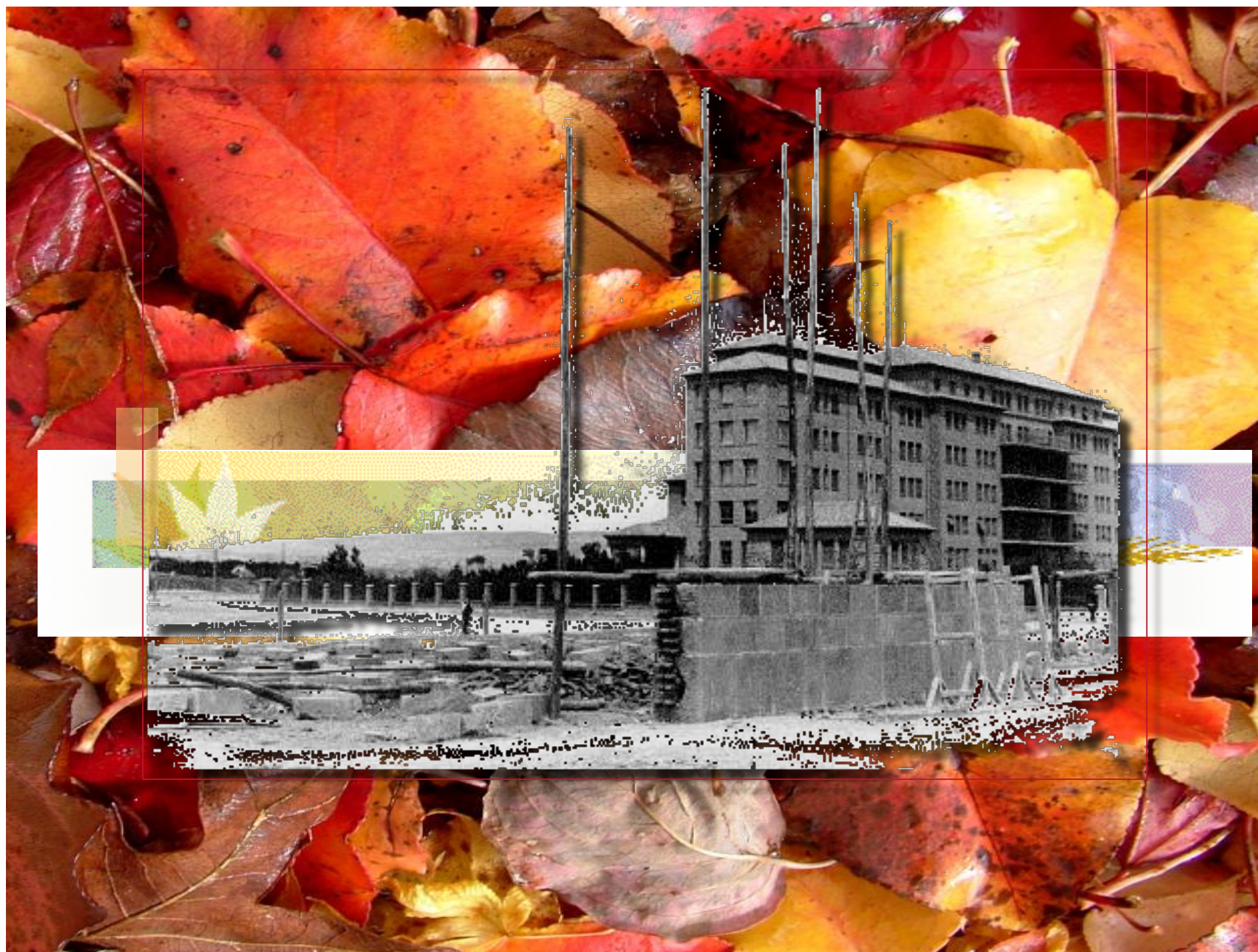
Figura 3.- Células involucradas en la lesión celular inducida por fármacos. (Larrey, 2000)²⁴.





HF: Clasificación

- *Lesión hepatocelular*, citolítica o citotóxica
- *Lesión colestásica aguda*:
 1. Colestasis pura o canalicular
 2. Hepatitis aguda colestásica o hepatocanalicular
- *Lesión hepática mixta*





Objetivos

- Recoger los casos de HF que ha habido en la Unidad durante el periodo 2008-2010
- Programar el diseño de una ficha de recogida de los futuros casos para la continuidad del estudio, registro y su eventual inclusión en una base de datos

H.F.: Octubre 2010 15 casos

■ Carbimazol	-C-	■ Amox/Clavulánico(3)	-M
■ Risperidona	-M-	■ Amoxicilina	-M
■ Diclofenaco	-H-	■ Cloxacilina	-M
■ Ezetimiba	-M-	■ Ciprofloxacino	-C
■ Desclorfeniramina	-M-	■ Azitromicina	-C
■ Hierbas	-M-	■ Tuberculostáticos	-M
		■ Itraconazol	-M

C:daño colestásico, M:mixto, H:hepatocelular

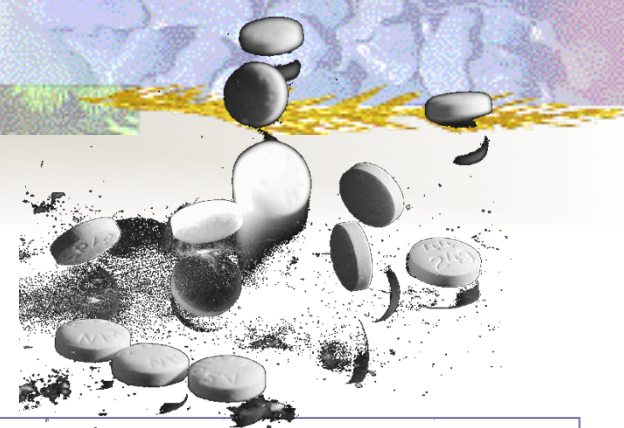


Observaciones Clínicas

- 9 varones, 5 mujeres. Edad 31-84 años
- En 8 ingreso hospitalario; ictericia 7 casos
- Reacciones leves:11;moderadas: 3;severa:1
- Insuf. hepática grave y éxitus:1 (tuberculostáticos)
- HF por cloxacilina en paciente con reacción 2 años antes por amoxicilina-clav.



Tuberculostáticos



- Varón de 84 años. Diagnóstico de Tbc renal
- 2 meses de tto. con rifampicina, pirazinamida e isoniacida.
- Episodio de toxicodermia autolimitado
- Ictericia, bilirrubina 20 mg/dl
- Eco: líquido libre abdominal
- Evolución: encefalopatía, éxitus a los 8 días del ingreso hospitalario



ISONIACIDA

- Hepatitis: lesión hepatocelular focal, zonal,..submasiva,..
- 21/1000 personas expuestas
- Metabolito tóxico: acetilhidracina
- ↑ con la edad, ingesta de alcohol, malnutrición, VHC, VIH
- Mayor riesgo si se administra junto con otros
- Elevaciones de AST en 12%, si >3N interrumpir tto.
- Hepatitis crónica, cirrosis

RIFAMPICINA: la mayoría tomaban isoniacida, colestasis

PIRACINAMIDA, Etionamida: dependiente de dosis, más grave en combinación con Isoniacida. Hepatitis granulomatosa. Toxicidad ↑ con alopurinol.

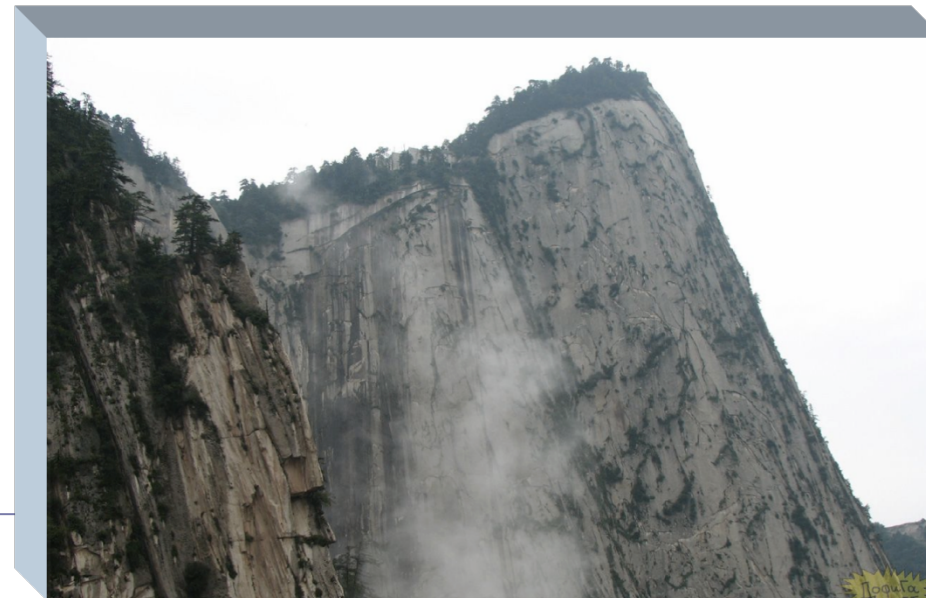


Amoxicilina-Clavulánico

- Causa más frecuente de HF.
10/100.000 prescripciones
- Predomina lesión hepatocelular en los jóvenes y **colestásica/mixta en >55 años.**
- Mayor riesgo en prescripciones consecutivas.
- Ac. Clavulánico responsable de la HF
- Periodo de latencia de +/- 15 días tras el tto.
- La resolución es la norma; casos de mala evolución

Cloxacilina y otras penicilinas penicilinasa-resistentes (Oxacilina, Floxacilina)

- Hepatitis colestásica, colestasis prolongada
- factor de riesgo: edad, administración prolongada





A.A.G. Azitromicina Colestásico

- Varón de 71 años. Cardiopatía valvular. Escasos días antes, por cuadro catarral, tto. con amoxicilina seguido de azitromicina 500 mg/día, durante 3 días
- Coluria, ictericia, molestia H. Dcho.
Eco, TC anodinas
- A.S.: GOT 88, GPT 180, FA 345, GGT 327 UI/l. Leucoc. 5800, Eos. 830, Act. Protrombina 57%, Bil. Total > 31, BD >11 mg/dl.
- 28 días → traslado. **Biopsia H.:** hepatitis colestásica, con eosinófilos. Evolución: favorable; alta



Ab. Macrólidos

- **Hepatitis colestásica**, ductopenia, hipersensibilidad
Telitromicina: daño hepatocelular, casos graves. Con Claritromicina también se han descrito.
- **Azitromicina**: M. azólido, espectro más amplio, vida media superior, menor nº de efectos sec. Hepatotoxicidad a partir de los 10 días, con náuseas, vómitos e ictericia. *Hepatitis colestásica* que suele desaparecer después de su supresión.





H.L.G. Carbimazol Colestásico

- Varón de 48 años. Hipercolesterolemia, hipertiroidismo en tto. con Carbimazol desde hace 3 meses
- Prurito, ictericia ligera
- A.S.: GOT 120, GPT 585, GGT 528, FA 225 UI/l, Bil. Total 4,1, BD 2,2 mg/dl
- **Biopsia H.:** Acúmulos de bilirrubina a nivel intrahepatocitario centrolobulillar, colestasis aguda intrahepática moderada. Esteatosis macrovacuolar.



Antitiroideos

- Toxicidad por idiosincrasia, mecanismo inmune-mediado
- Con carbimazol y metimazol predomina la colestasis, **hepatitis colestásica**,.. que suele aparecer tras algunas semanas.
- Posibilidad de reactividad cruzada con otros antitiroideos, como propiltiouracilo o benciltiouracilo.



AINES: lesión hepatocelular

- **Diclofenaco, Indometacina, Nimesulida,** Salicilatos, Piroxicam, Fenilbutazona, Ibuprofeno, Celecoxib
- **Diclofenaco:** hepatitis aguda de gravedad variable, ictérica en el 50%, riesgo↑ con edad; hep. crónica, hep. AI. ALT>3N: suspender.
- **Nimesulide:** hepatitis de gravedad variable
- **Fenilbutazona:** hepatitis aguda, granulomatosa, gravedad variable
- **Celecoxib:** bajo potencial lesivo. Lesión hepatocelular o mixta. Reacción cruzada con sulfamidas
- **Paracetamol:** necrosis hepática dosis-dependiente, hepatitis crónica –ingesta habitual–

PRODUCTOS DE HERBOLARIO

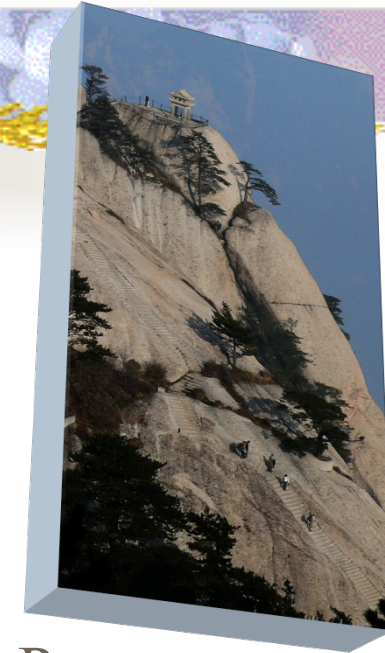
Escapan de los controles de seguridad, composición desconocida en muchos casos

Frecuentes mezclas de varios de ellos

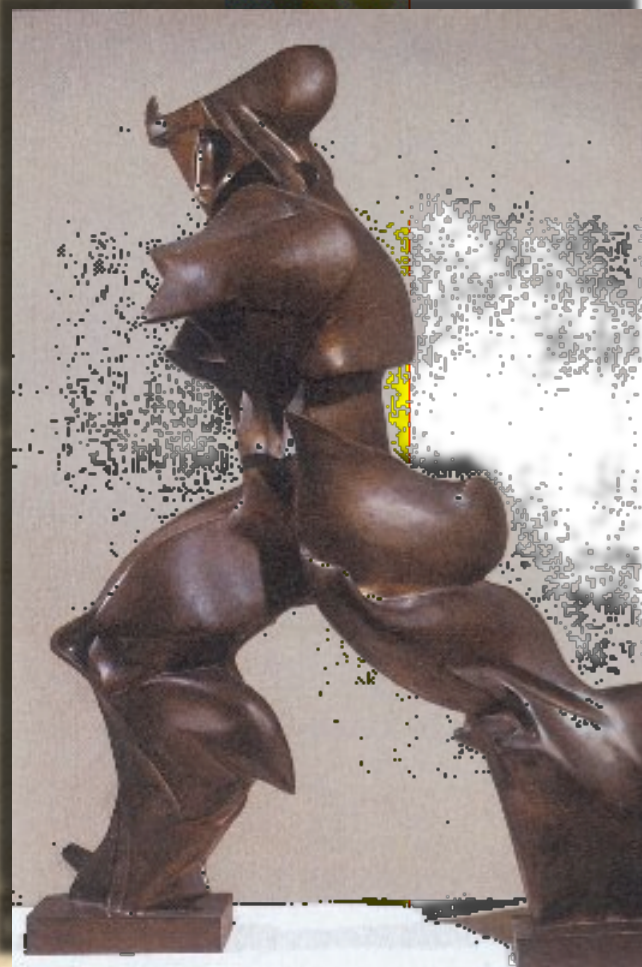
Metabolización por citocromo P450 y glucoproteína P transportadora

Descritas: hepatitis agudas, colestasis, granulomas, hepatitis crónicas, cirrosis

Algunos ejemplos: camellia sinensis, herbalife, noni, centella asiática, ma-huang (efedra), cameario, escutelaria (casquete), kava y otros productos chinos de fitoterapia







ENFERMEDAD HEPÁTICA
HISTORIA CLÍNICA

SOSPECHA DE
HEPATOTOXICIDAD

RELACIÓN CRONOLÓGICA

POTENCIAL HEPATOTÓXICO
DEL COMPUESTO

DESCARTAR CAUSAS ALTERNATIVAS

CRITERIOS POSITIVOS

- Datos de Hipersensibilidad: exantema, fiebre, eosinofilia.
- Respuesta a la retirada del fármaco
- Respuesta a la readministración
- Hallazgos anatómo-patológicos y características analíticas (Firma del fármaco)



Algoritmo diagnóstico en la valoración "paso a paso" de los casos de



Comentarios :

- El grupo terapéutico implicado con una mayor frecuencia ha sido el de antiinfecciosos, dentro de estos amoxicilina-clavulánico
- Predominan casos mixtos de colestasis y citolisis (daño hepatocelular). La mayoría han sido reacciones leves.
- Ocho pacientes fueron ingresados, 7 de ellos por ictericia. Ha habido un éxitus en el paciente más anciano, en relación con tuberculostáticos
- Seguimiento: la normalización analítica es lo habitual
- Suponemos que hay muchos más casos de reacciones leves, que cursan de forma inadvertida
- Incluir la HF entre las posibilidades, ante cuadros de ictericia o alteraciones analíticas en adultos y ancianos.



Comentarios:

- Posible caso de sensibilidad cruzada en el paciente con antecedente de HF por *amoxicilina-clavulánico* (ictericia 1 mes de duración) y dos años después reacción tras exposición a *cloxacilina* (ictericia tras 4 días de suspender el tratamiento)

FIN

Muchas Gracias





Bibliografía

- Leitner JM. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanism and clinical data. Infection 2010.
- Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización 2008. Rev Esp Quimioter 2008 21 224-233
- Esposito D. Risperidone induced immunoallergic hepatitis. Am J Psychiatry 162,10,2005
- Phillips EJ. Rapid onset of risperidone induced hepatotoxicity. The annals of pharmacotherapy 32,1998
- Linares Tello F. Acute cholestatic hepatitis probably associated with risperidone. Int J Psychiatry Med 2005 35,2
- Aoo Ch. Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil. HongKong Med J. v9 03