



# **Hepatotoxicitat induïda per fàrmacs: una entitat en creixement**

Xavier Forns  
Hospital Clínic.  
Universitat de Barcelona

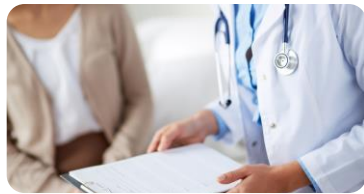
# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)



Patogènesi i tipus de DILI



Epidemiologia



Aproximació diagnòstica



Pronòstic i tractament

# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)



Patogènesi i tipus de DILI



Epidemiologia



Aproximació diagnòstica



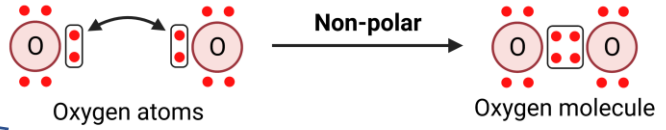
Pronòstic i tractament



**Lipophilicity  
Dose**

Reactive metabolites

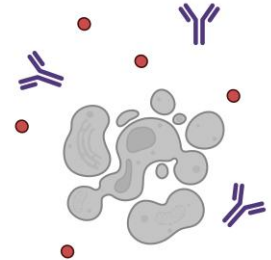
### Covalent Binding



**ER and  
mitochondrial stress**

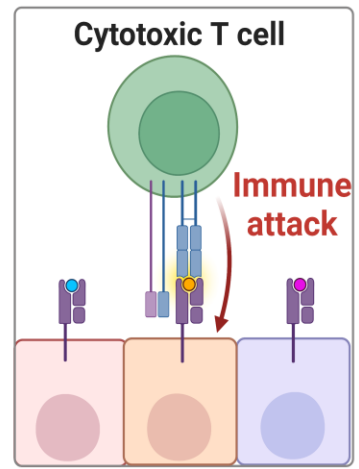
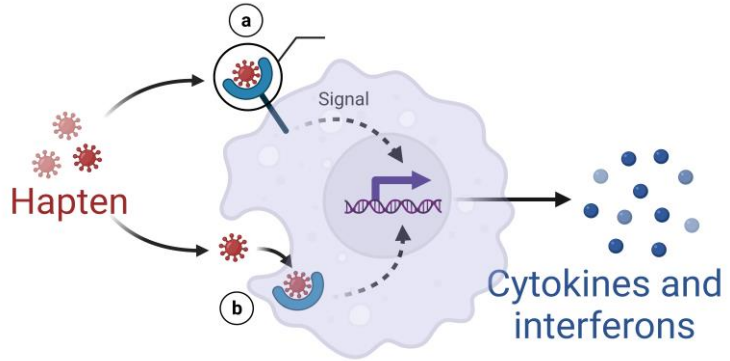


### Necrosis/Apoptosis



**Intrinsic DILI**

### Innate Immunity



**Idiosyncratic DILI**

Genetic susceptibility

**Adaptive immunity**

Dara et al. Liver Int 2016; 36:158-165;  
 Yuan et al Clin Liver Dis 2013; 17:507-18  
 EASL Clinical Guidelines. J Hepatol 2019;70:1222-1261

# Tipus de DILI

|                     | <b>Direct hepatotoxicity</b>   | <b>Idiosyncratic hepatotoxicity</b>   |
|---------------------|--|---|
| <b>Presentation</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Common</li><li>✓ Dose-related</li><li>✓ Predictable</li><li>✓ Rapid time to onset</li></ul>              | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Rare</li><li>✓ No dose-related</li><li>✓ Unpredictable</li><li>✓ Variable time to onset (days to years)</li></ul> |
| <b>Examples</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Paracetamol</li><li>✓ Amiodarone</li><li>✓ Amanita Phalloides</li><li>✓ Busulfan or gemtuzumab</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Amoxi-clavulanate</li><li>✓ Isoniazid</li><li>✓ Quinolones</li></ul>  |

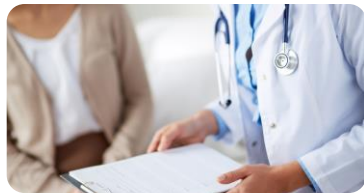
# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)



Patogènesi i tipus de DILI



Epidemiologia



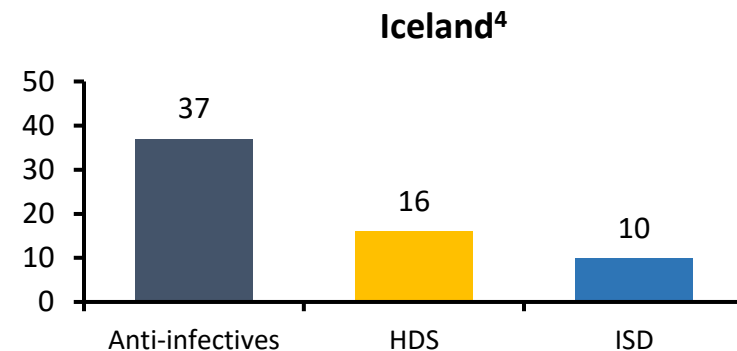
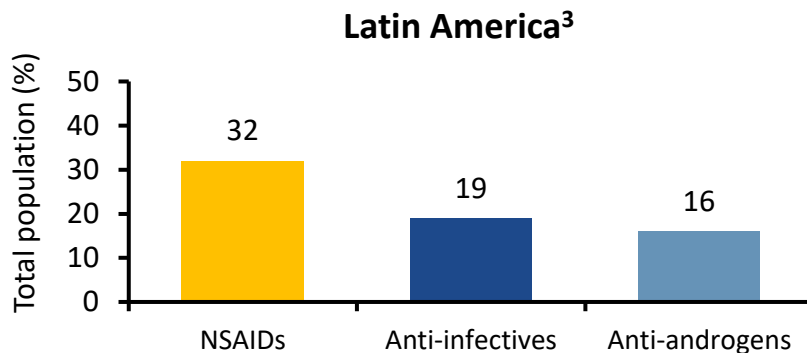
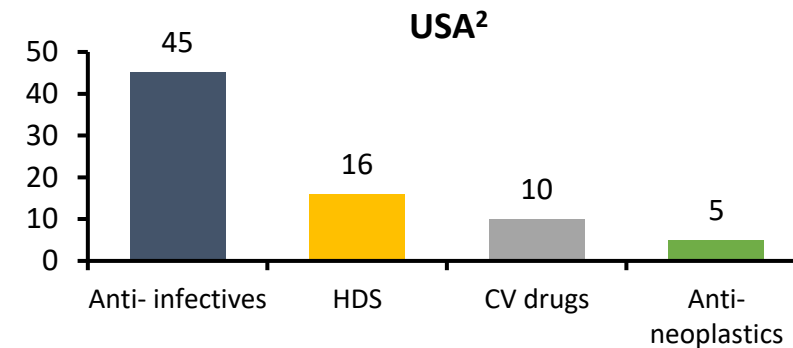
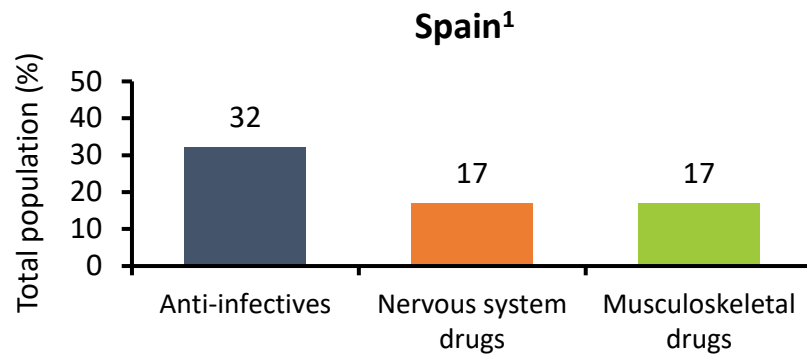
Aproximació diagnòstica



Pronòstic i tractament

# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)

Islàndia: 19 casos per 100,000 habitants per any  
Primera causa d'insuficiència hepàtica aguda (Occident)



*HDS, herbal or dietary supplements; ISD, immunosuppressant drugs; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs*

<sup>1</sup>Andrade et al. Gastroenterology 2005; 129: 512-21

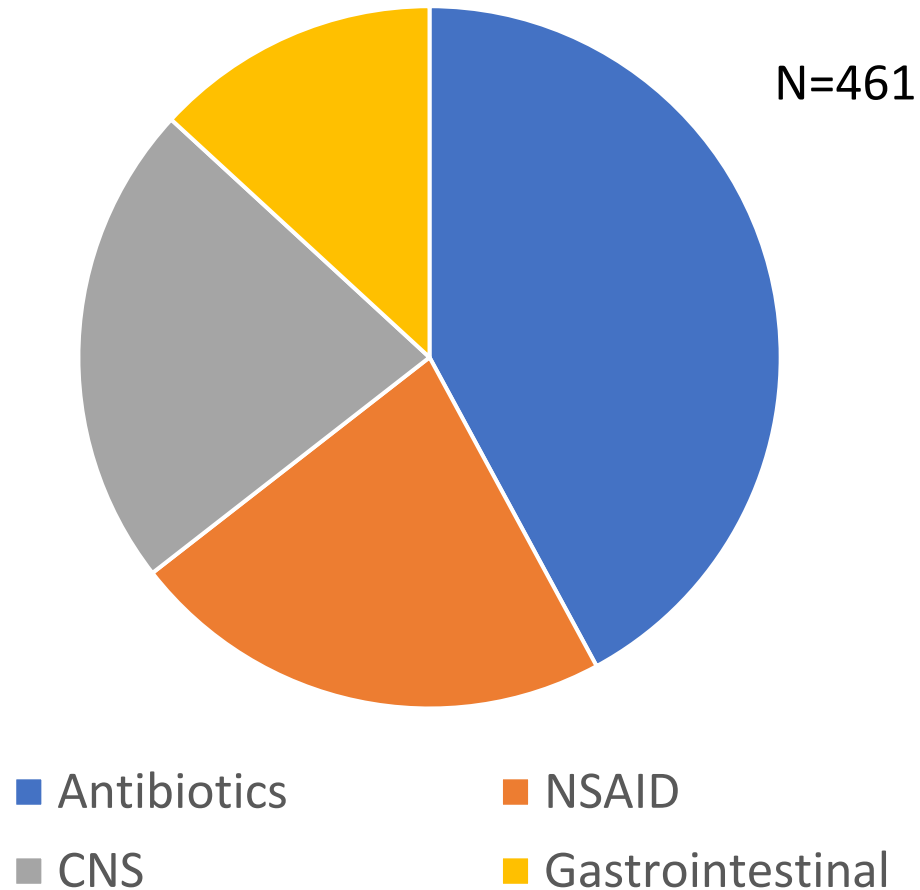
<sup>2</sup>Chalasani et al Gastroenterology 2015; 148:1340-52

<sup>3</sup>Herández N, et al. Ann Hepatol 2014; 13:231-9

<sup>4</sup>Björnsson et al Gastroenterology 2013; 144:1419-25

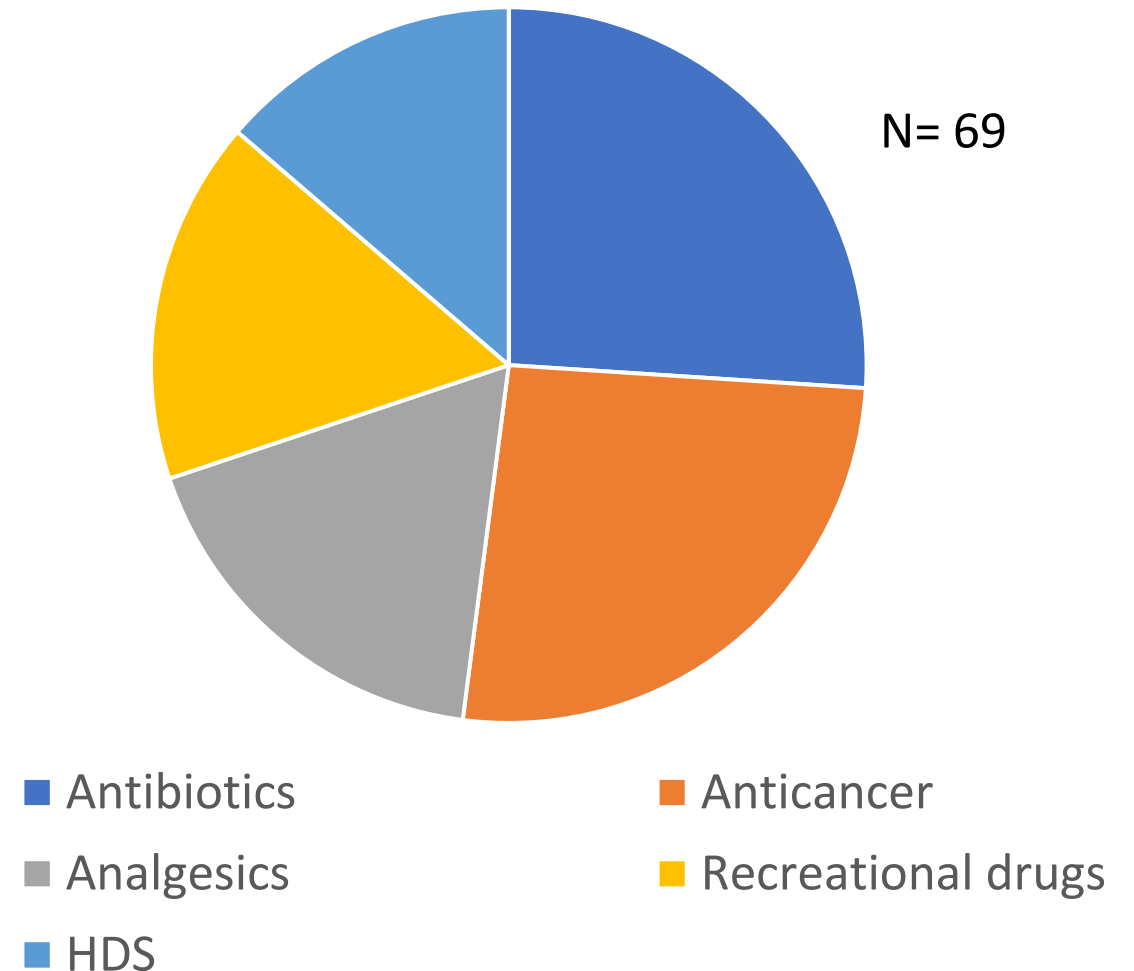
# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)

Registre Espanyol DILI (1994-2004)



Andrade et al. Gastroenterology 2005; 129: 512-21

HCP (2018-2021)




Forns et al 2022 unpublished data



## Risc quantitatiu de DILI per agent causal

Nombre de casos de DILI per pacients tractats durant 2 anys

| Fàrmac          | Pacients tractats | Casos | Per 100.000 (95% CI) | Icterícia |
|-----------------|-------------------|-------|----------------------|-----------|
| Amoxi-clavul.   | 35.552            | 15    | 43 (24-70)           | 40%       |
| Diclofenaco     | 54.889            | 6     | 11 (4-24)            | 33%       |
| Azathioprina    | 532               | 4     | 752 (205-1.914)      | 0%        |
| Infliximab      | 593               | 4     | 675 (184-1.718)      | 25%       |
| Nitrofurantoina | 5.476             | 4     | 73 (20-187)          | 50%       |
| Isotretinoïna   | 2.169             | 3     | 138 (29-404)         | 0%        |
| Atorvastatina   | 7.385             | 2     | 27 (4-98)            | 50%       |



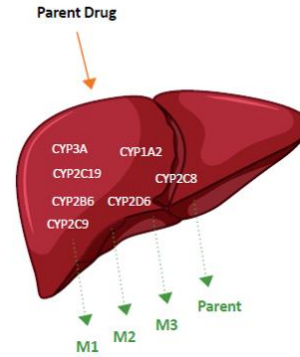
# Factors de risc



Edat > 55  
(Isoniazid)



Paracetamol,  
isoniacida i MTX



Dosis (> 50 mg/d)  
Lipofilicitat



Fàrmacs  
indueixen HAI:  
minociclin



Tetraciclina



SNP  
HLA classe II



Sd. Metabòlica  
VHC i VHB



DDI  
(Inducció CYP)

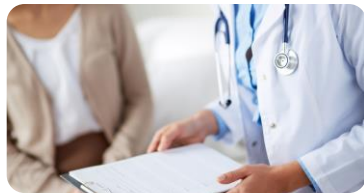
# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)



Patogènesi i tipus de DILI



Epidemiologia



Aproximació diagnòstica



Pronòstic i tractament

# DILI Definició

## Definició de cas

$\geq 5 \times \text{ULN}$  de ALT

$\geq 2 \times \text{ULN}$  de FA

$\geq 3 \times \text{ULN}$  de ALT i  
 $\geq 2 \times \text{ULN}$  de Br



## Patró

### Hepatocel·lular

$$R: \frac{\text{ALT (x ULN)}}{\text{ALP (x ULN)}} > 5$$

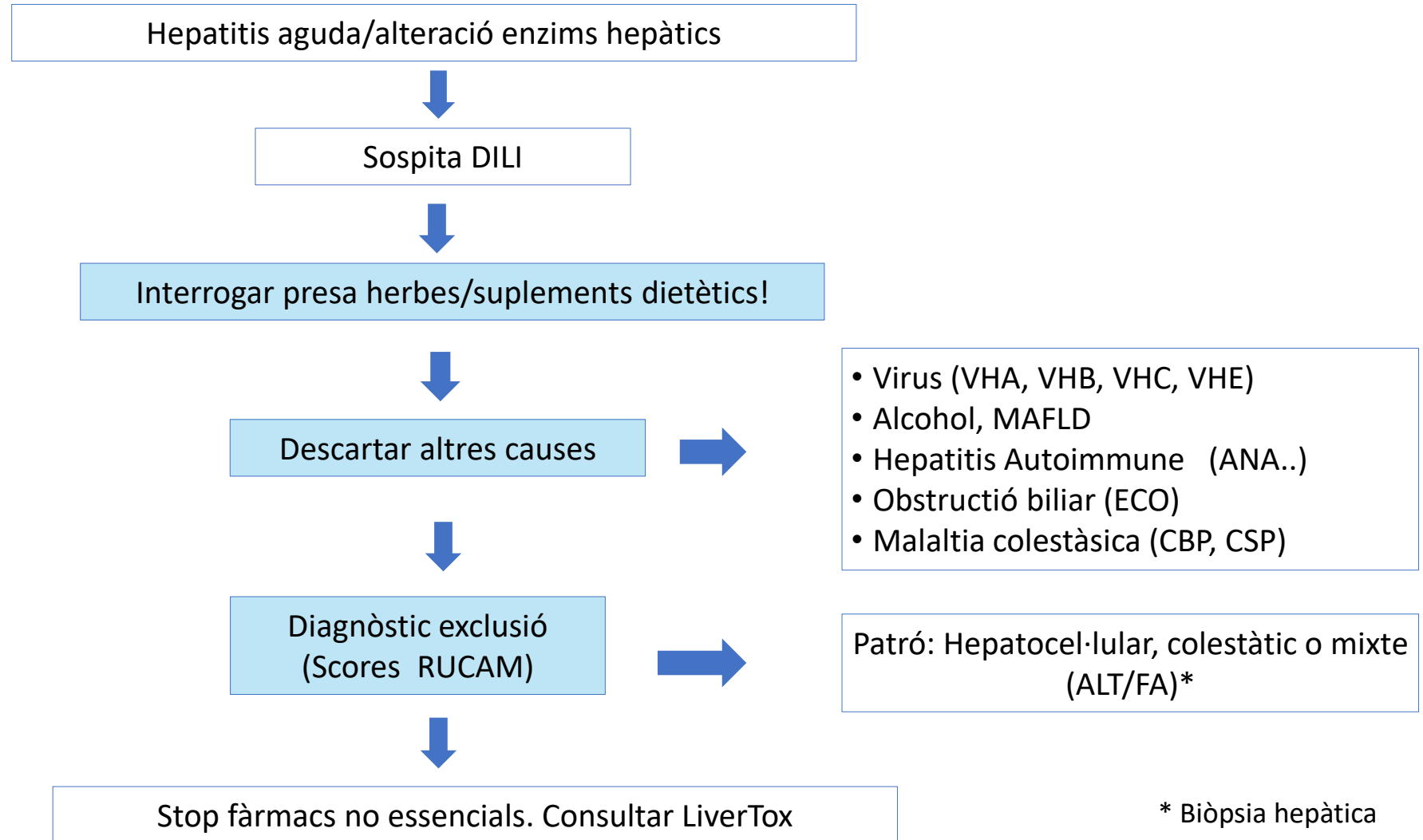
### Colestàtic

$$R: \frac{\text{ALT (x ULN)}}{\text{ALP (x ULN)}} < 2$$

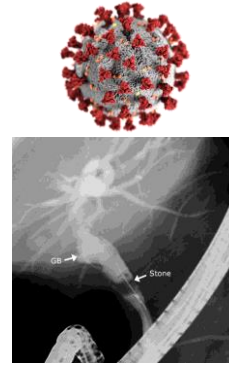
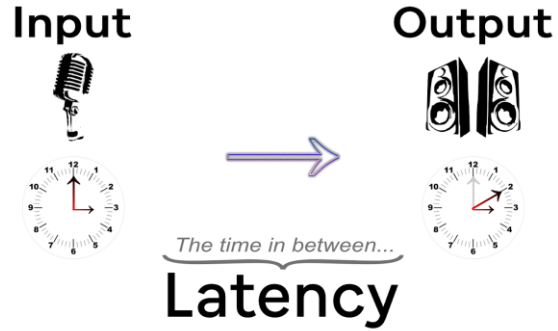
### Mixte

$$R: \frac{\text{ALT (x ULN)}}{\text{ALP (x ULN)}} \text{ 2 a 5}$$

# Exclusió d'altres causes



# Valoració causalitat amb escala RUCAM

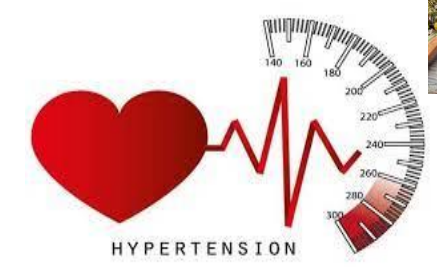
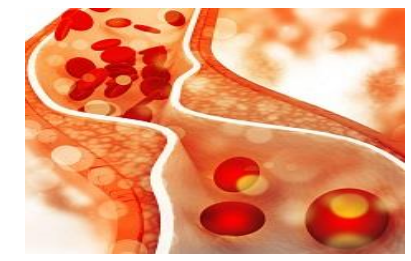
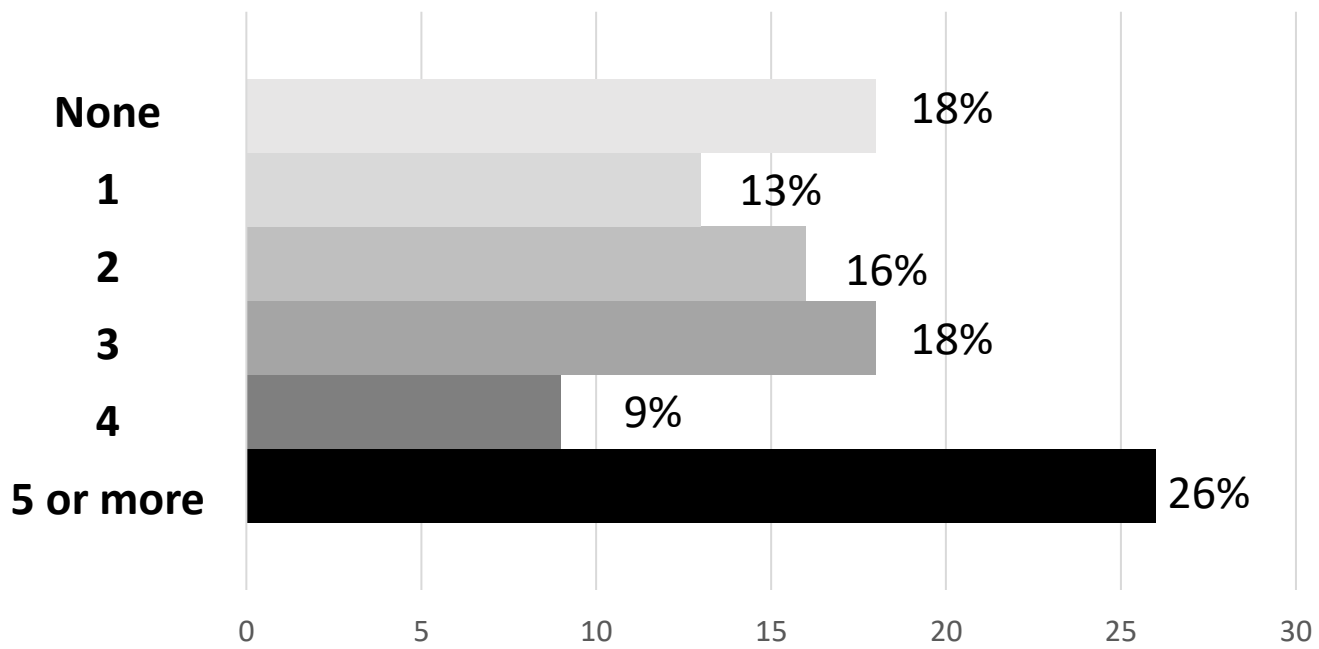


- 1 to 2 unlikely
- 3 to 5 possible
- 6 to 8 probable
- > 8 highly probable

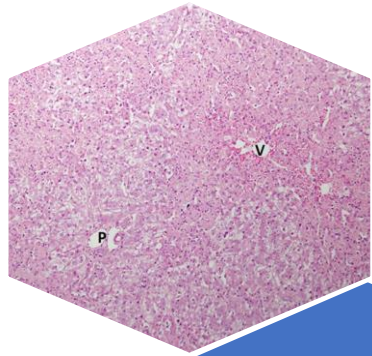
rechallenge

# La dificultat de valorar la causalitat en pacients polimedocats

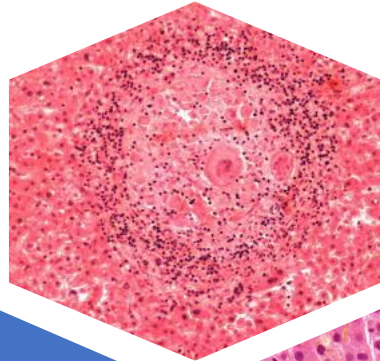
Hospital Clínic (2018-2021)  
N= 93



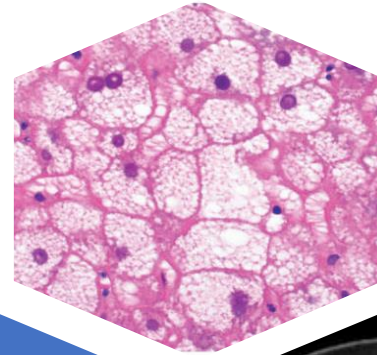
# Fenotipus específics de DILI



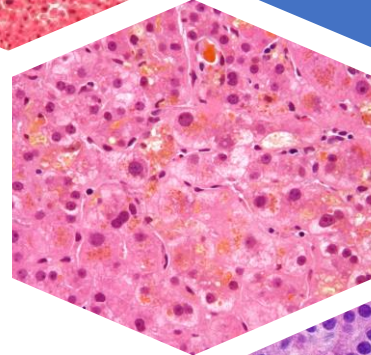
Hepatitis:  
cocaina



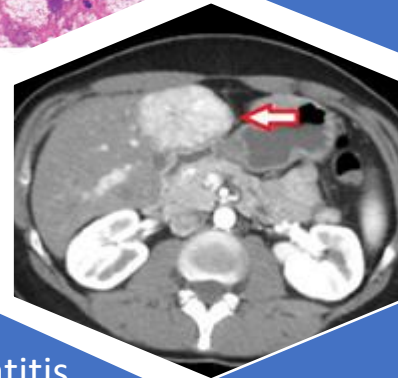
Granulomes  
Fenitoina  
Alopurinol



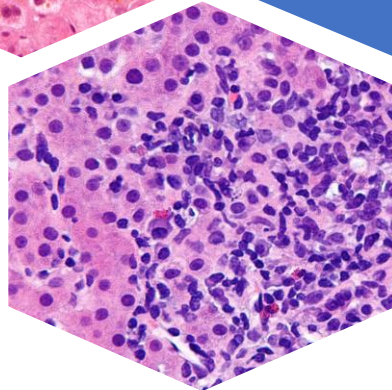
Esteatosis  
Microvesicular  
Valproat



Colestasi simple:  
Anabolitzants



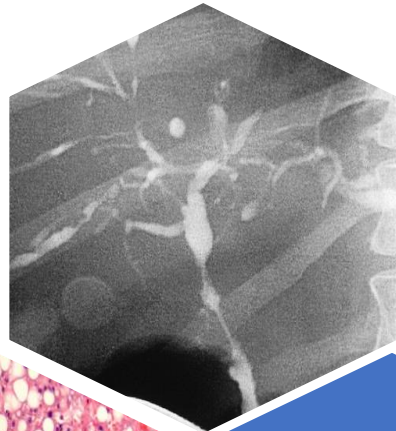
Tumors:  
Anabolitzants,  
anticonceptius



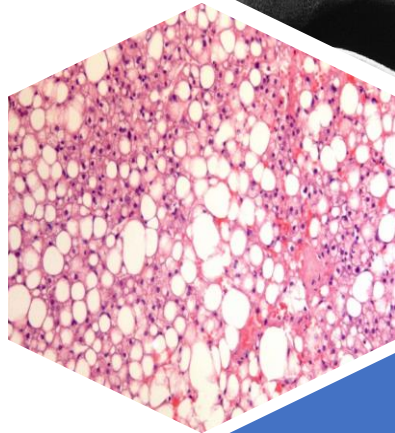
Hepatitis  
Autoimmune\*:  
anticancer CPI,  
estatines, anti-  
TNF $\alpha$ ,  
minociclina



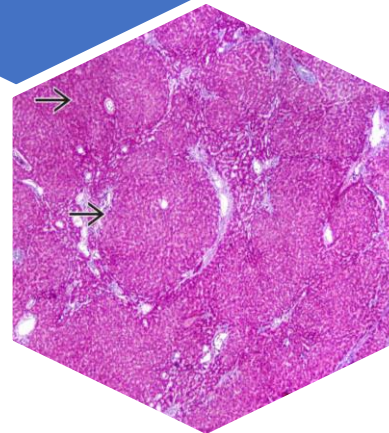
# Fenotipus específics de DILI



Colangitis esclerosant 2<sup>a</sup>:  
amoxi-clav.,  
amiodarona,  
infiximab



HNR/SOS:  
Azathioprina  
Cyclophosp.,  
busulfan



MHDG:  
amiodarona,  
MTX,  
Tamoxife

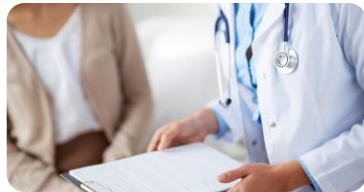
# Hepatotoxicitat Induïda per Fàrmacs (DILI)



Patogènesi i tipus de DILI



Epidemiologia



Aproximació diagnòstica



Pronòstic i tractament

## DILI: establir la gravetat



Hy's law: Transaminases altes (ALT x 3 ULN) i icterícia (Br x 2 ULN) ~ 10% mortalitat

**DI**  
DUCED LIVEF

ALT x 5 ULN o ALP x 2 ULN i Br > 2 ULN o  
Hepatitis sintomática amb INR > 1.5 o ascites/HE

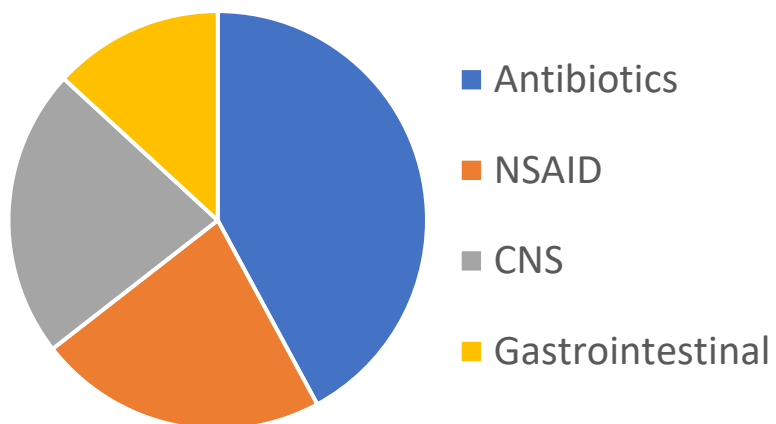
Andrade et al. Gastroenterology 2005; 129: 512-21

Aithal et al. Clin Pharmacol Ther 2011; 89:806-815

# DILI i Insuficiència Hepàtica Aguda

## DILI Registre Espanyol (1994-2004)

N= 461



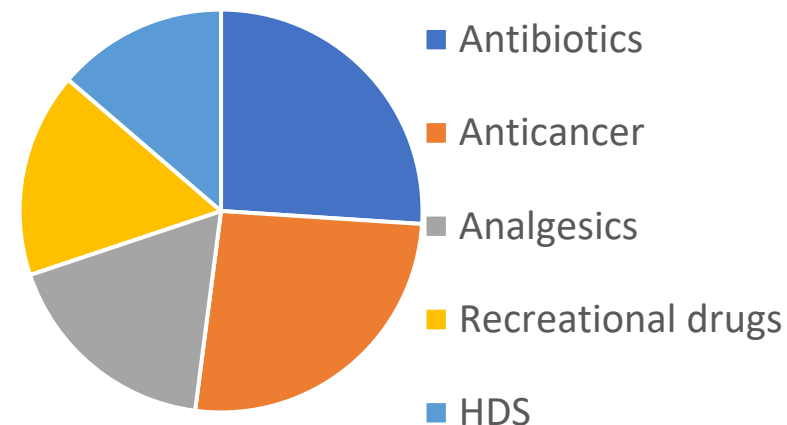
### Insuficiència hepàtica (7%)

Isoniacida (9)  
Flutamide (7)  
Amoxicillin-clavul. (4)  
Nimesulide (4)  
Ibuprofé (4)  
Carbamacepina (2)

Andrade et al. Gastroenterology 2005; 129: 512-21

## HCP (2018-2021)

N= 69



### Insuficiència hepàtica (10%)

Disulfiram (2)  
Amoxicillin-clavul. (2)  
Metamizol (1)  
Anakinra (1)  
Cocaina (1)

Forns et al unpublished data

# DILI crònic i seqüeles

- ✓ La majoria de DILI es recuperen (dany persistent 5-15%)
- ✓ Alguns fàrmacs, però, poden causar dany crònic

Amoxi-clavul., carbamacepina, azathioprina

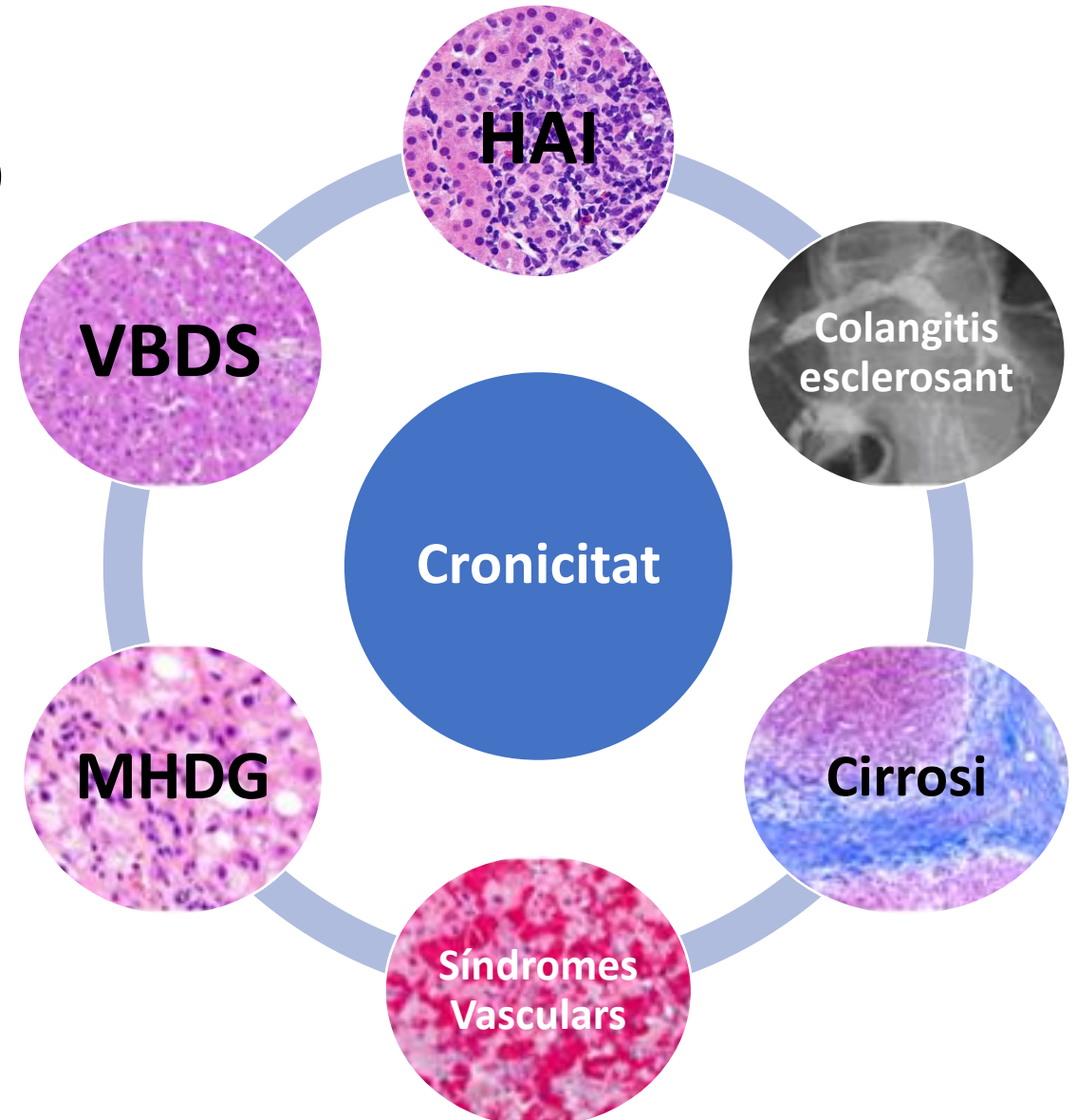
Diclofenac, infliximab, estatines, minociclina

Amiodarona, infliximab, atorvastatina, amoxi-clavul.

MTX

Azathioprina, busulfan, CP, gemtuzumab

MTX, tamoxifé, 5-fluoracil, corticoids

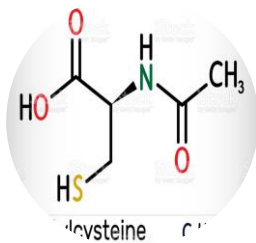


# Tractament del DILI



Interrupció del fàrmac

Ingrés hospitalari si signes de gravetat (INR, EH)



Resincolestiramina (leflunomida, terbinafina)

Carnitina (valropat)

N-acetilcisteina (paracetamol, altres?)



Considerar trasplantament de fetge si IHAG

N-acetilcisteine precoç en casos IHAG (Grau B)

## DILI: Missatges rellevants

- ✓ Sempre pensar en la possibilitat de DILI en pacients amb alteració biologia hepàtica
- ✓ Interrogatori dirigit: fàrmcs, herbolari o suplementes. Insistir!!
- ✓ Recordar que el diagnòstic és per exclusió d'altres causes
- ✓ Es important utilitzar escales (RUCAM) per saber la probabilitat diagnòstica
- ✓ Para el fàrmac immediatament si sospitem DILI





# Is liver biopsy useful?

Liver histology is not required for DILI diagnosis, nor is it one of the domains included in the RUCAM score.

LB is undertaken if diagnosis is uncertain or there is concern regarding the severity of the injury

In a well-characterized cohort of patients with suspected DILI (n=50)

✓ Assessment of causality using a simulated dataset prior to the time when an actual liver biopsy was obtained



✓ Repeated causality assessment after reviewing the liver biopsy

