



ENFERMEDADES HEPÁTICAS: UNA REVISIÓN **OP**ORTUNA

DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS (DILI)

Dra. Elena Gómez Domínguez.
Unidad de Hepatología

SERVICIO APARATO DIGESTIVO

Hospital Universitario
12 de Octubre



Asociación Castellano y
Leonesa de Hepatología

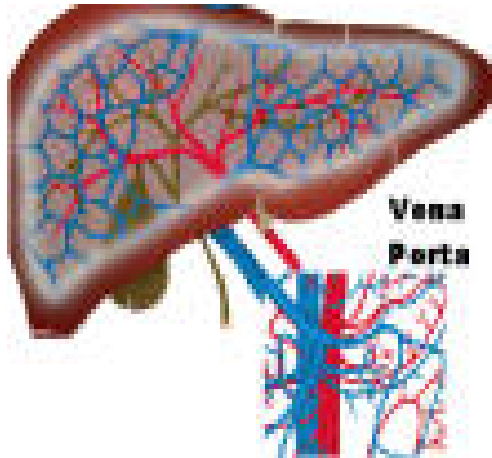


GILEAD

Creating Possible

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a medicamentos u otros agentes no farmacológicos



- 2-5% cuadros de ictericia hospitalizadas.
- 40% hepatitis en mayores de 40 años.
- Causa más frecuente de fallo hepático fulminante en EEUU.

DILI. Epidemiología

ESTUDIOS NACIONALES SOBRE LA INCIDENCIA DE LESIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

PAIS	ISLANDIA	FRANCIA	KOREA	REINO UNIDO	ESPAÑA	SUECIA
Años de estudio	2010 - 2011	1997 - 2000	2005 - 2007	1994 - 1999	2004 - 2009	1995 - 2005
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Número casos DILI	96	34	371	128	57	77
Tasa de incidencia de DILI bruta / 100,000 x año	19.1	13.9	12	2.4	3.01	2.3

DILI. Epidemiología

AGENTES INDIVIDUALES QUE CAUSAN LA LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS - DILIN (Total N=899)

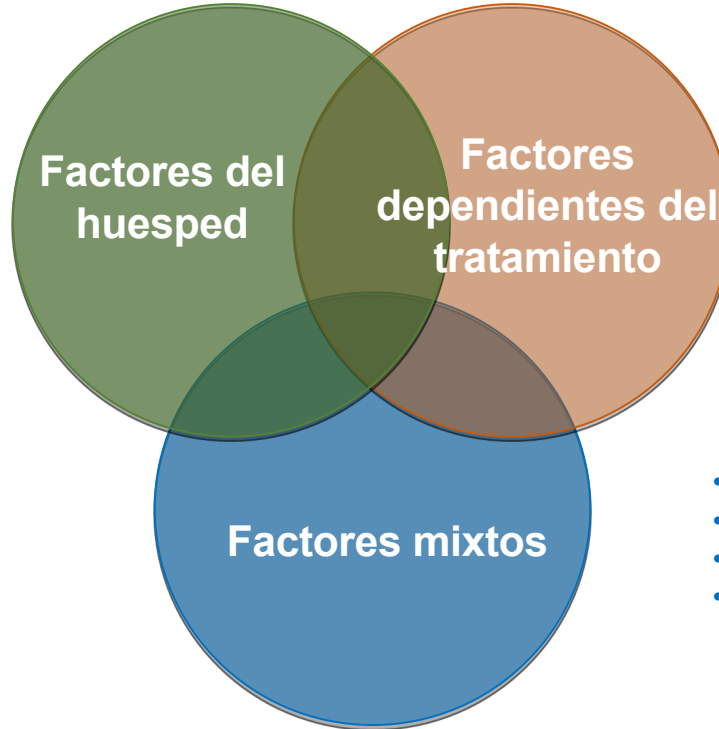
Ranking	Droga individual	N= 899
1	Amoxicilina - Clavulanato	91

Considerar la posibilidad de DILI en pacientes con alteración aguda/crónica del perfil hepático en paciente con toma de fármacos o productos de herbolario

2	Trimetoprim sulfametoxazol	51
3	Amoxicilina	47
4	Clindamicina	38
5	Minociclina	28
6	Cefazolina	20
7	Azitromicina	18
8	Ciprofloxacina	16
9	Levofloxacina	13
10	Diclofenac	12

DILI. Factores de riesgo

- Factores inmunológicos
- Factores genéticos
- Factores metabólicos



- > lipofilicidad
- Metabolismo Hepático
- > dosis
- Metabolitos reactivos
- Toxicidad mitocondrial
- Inducción de estres oxidativo
- Inhibición BSEP.

- Raza
- Edad y sexo
- Síndrome metabólico
- VHC, VHC,..

DILI. Clasificación

- Intrínseco vs idiosincrásico.
- Forma clínica de presentación

EL DILI TIENE MÚLTIPLES FORMAS DE PRESENTACIÓN

- Hepatoceular vs colestasico vs mixto.
- Inmune vs no inmune
- Hallazgos histológicos



DILI. Clasificación

- **Intrínseco vs idiosincrásico**

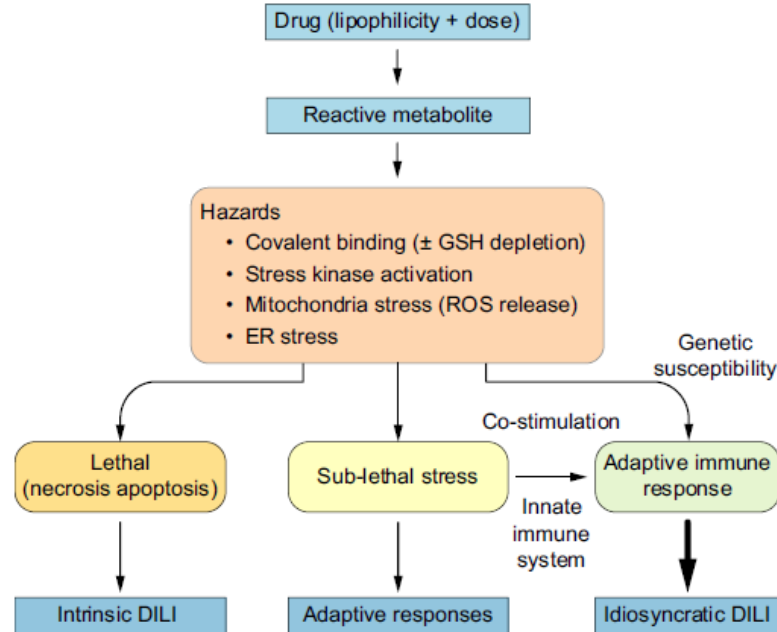
Intrínseco

- **Dosis dependiente.**
- **Predecible.**
- **Alta incidencia en humanos.**
- **Reproducible.**

Idiosincrásico

- **Poco frecuente e imprevista**
- **Patología variable**
- **Baja incidencia en humanos.**
- **No reproducible.**

DILI. Patogenia



DILI

Idiosincrásico

FACTORES PREDISONENTES A DILI IDIOSINCRÁTICO

Factores Huesped	Factor Ambiental	Factor Relacionado Droga
Edad	Tabaquismo	Dosis diaria
Género	Cosumo de alcohol	Perfil metabólico
Embarazo	Infeción e Inflamación	Sensibilización Cruzada
Malnutrición		Interacciones medicamentosas y polifarmacia
Obesidad		
Diabetes Mellitus		
Comorbilidades incluyendo enfermedad hepática subyacente		
Indicaciones para la terapia		

Table 1. Drugs associated with intrinsic vs. idiosyncratic DILI*

Intrinsic	Idiosyncratic	
Acetaminophen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodarone [§]	Amiodarone [§]	Methyldopa
Anabolic steroids	Amoxicillin-clavulanate	Minocycline
Antimetabolites	Bosentan	Nitrofurantoin
Cholestyramine**	Dantrolene	Pazopanib
Cyclosporine	Diclofenac	Phenytoin
Valproic acid	Disulfiram	Pyrazinamide
HAART drugs	Felbamate	Propylthiouracil
Heparins**	Fenofibrate	Statins [§]
Nicotinic acid	Flucloxacillin	Sulfonamides
Statins [§]	Flutamide	Terbinafine
Tacrine**	Halothane	Ticlopidine
	Isoniazid	Tolvaptan
	Ketoconazole	Tolcapone
	Leflunomide	Trovafloxacin
	Lisinopril	

ALT, alanine aminotransferase; DILI, drug-induced liver injury; HAART, highly active antiretroviral therapy.

*Known examples; withdrawn or unapproved drugs not listed

**Mild ALT elevations without jaundice

[§]Both intrinsic and idiosyncratic.

DILI. Formas de presentación.

Aguda

- Hepatitis aguda
- Hepatitis colestásica
- Colestasis simple.
- Esteatosis

- Criterios bioquímicos de definición de daño hepático agudo International Drug Induced liver Disease Consortium (IDILIC)

$ALT \geq 5 \times LSN$
 $FA \geq 2X LSN$
 $ALT \geq 3X LSN$ y $Br 2X LSN$

- Criterios bioquímicos para el cálculo del daño hepático

$R: (ALT/LSN \text{ o } AST/LSN) / (FA/LSN)$
 $nR: (ALT \text{ o } AST/LSN) / (FA/LSN)$

$R \leq 2$: *daño colestásico*
 $R = 2-5$: *daño mixto*
 $R \geq 5$: *daño hepatocelular*

Crónica

- Hepatopatía/Cirrosis

DILI. Patrón bioquímico

- Hepatocelular vs colestásico vs mixto.

$$R = \frac{\text{ALT del paciente} / \text{Límite superior normal de ALT}}{\text{ALP del paciente} / \text{Límite superior normal de ALP}}$$

- **HEPATOCELULAR: $R \geq 5$**

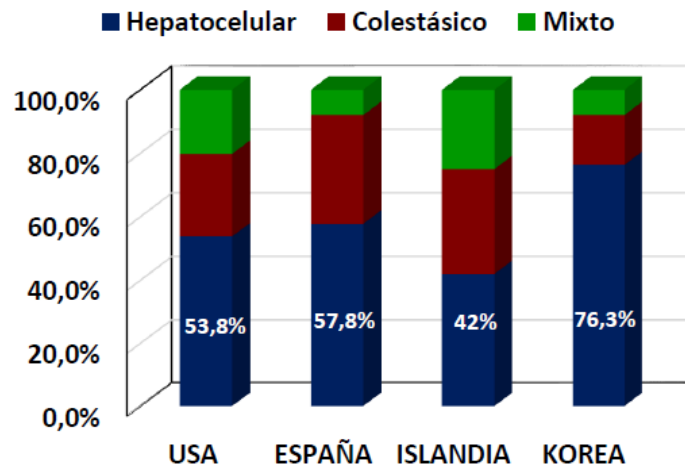
peor pronóstico

- **MIXTO: $R=2-5$**

- **COLESTÁSICO: $R \leq 2$**

Mejor pronóstico

Mayor cronicidad



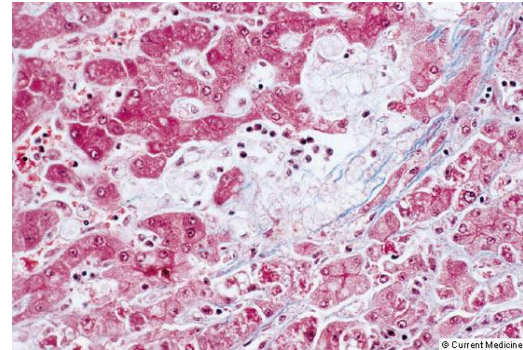
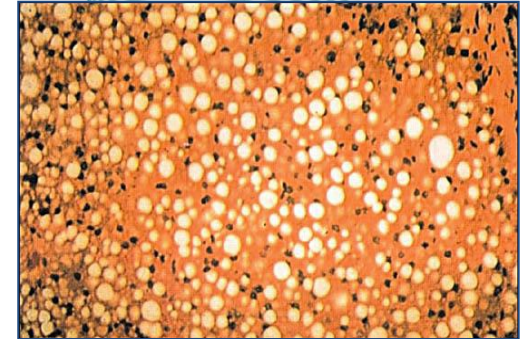
DILI e inmunidad

- Inmune vs no inmune.
 - HAI-like
 - Reacción alérgica-Hipersensibilidad
 - Fiebre, rash, eosinofilia, autoanticuerpos
 - Síndrome de Dress-Stevens Johnson
 - **Hepatotoxicidad inmunomediada**

DILI. Patrones histológicos

- Hallazgos histológicos.

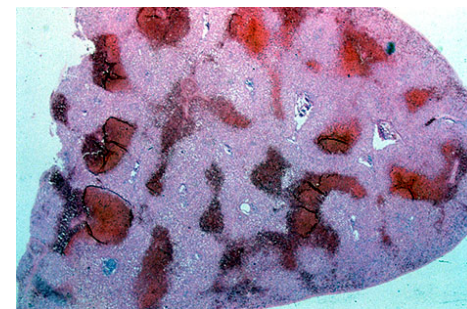
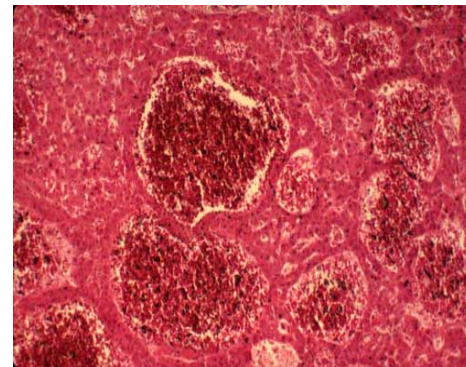
TIPO	RASGOS	FÁRMACOS
Necrosis zona 3	Fallo multiorgánico	Paracetamol, Halotano
Esteatosis microvesicular	Sd. Reye. Niños. Cirrosis	Valproato
Fosfolipoidosis	Cirrosis	Amidarona
Hepatitis aguda	Necrosis peacemeal	Isoniazida, halotano, ketoconazol
Hipersensibilidad general	Granulomas	Sulfonamidas, alopurinol, quinidinas



DILI. Patrones histológicos

- Hallazgos histológicos.

TIPO	RASGOS	FÁRMACOS
Colestasis canalicular	Dosis dependiente	Hormonas sexuales
Colestasis ductal	Fallo renal	Benoxiprofeno
Enf. Venooclusiva	Dosis dependiente	Citotóxicos
Obstrucción venosa	Efecto trombótico	Hormonas sexuales
Neoplásico	Hepatocarcinoma, adenomas	H.Sexuales
Colangitis esclerosante	Colestasis	FUDR



DILI. Diagnóstico de exclusión

Abnormal biochemistry/acute hepatitis

DILI suspicion

Features supporting toxic aetiology

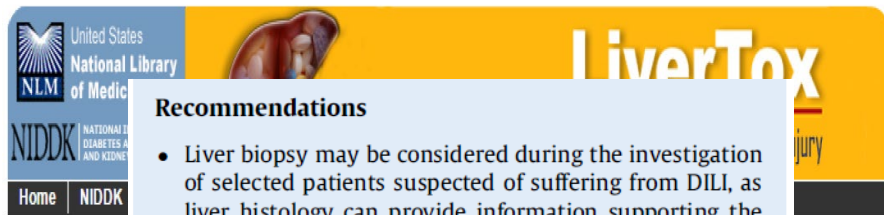
- Skin involvement
- Kidney injury
- Previous DILI episodes

3. When to consider a liver biopsy?

- We recommend performing a liver biopsy if AIH remains a competing etiology and if immunosuppressive therapy is contemplated (strong recommendation, low quality of evidence).
- We suggest performing a liver biopsy if there is unrelenting rise in liver biochemistries or signs of worsening liver function despite stopping the suspected offending agent (conditional recommendation, very low quality of evidence).
- We suggest performing a liver biopsy if peak ALT level has not fallen by >50% at 30–60 days after onset in cases of hepatocellular DILI or if peak Alk P has not fallen by >50% at 180 days in cases of cholestatic DILI despite stopping the suspected offending agent (conditional recommendation, very low quality of evidence).
- We suggest performing a liver biopsy in cases of DILI where continued use or re-exposure to the implicated agent is contemplated (conditional recommendation, very low quality of evidence).
- We suggest considering liver biopsy if liver biochemistry abnormalities persist beyond 180 days, especially if associated with symptoms (e.g., itching) or signs (e.g., jaundice and hepatomegaly), to evaluate for the presence of chronic liver diseases (CLDs) and chronic DILI (conditional recommendation, very low quality of evidence).

- Chronic hepatitis fibrosis
- Microvesicular steatosis
- Autoimmune hepatitis

Es seguro | <https://livertox.nlm.nih.gov/intro.html>



United States National Library of Medicine
NLM
NIDDK NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND KIDNEY DISORDERS

LiverTox

Recommendations

- Liver biopsy may be considered during the investigation of selected patients suspected of suffering from DILI, as liver histology can provide information supporting the diagnosis of DILI or an alternative. **Grade D.**
Evidence: Level 5 (expert opinion)

- Liver biopsy may be performed in patients suspected of having DILI when serology raises the possibility of AIH. **Grade C.**
Evidence: Level 4 studies (case-control studies with non-independent reference standard)

- Liver biopsy may be considered in patients when suspected DILI progresses or fails to resolve on withdrawal of the causal agent, as the liver histology may provide prognostic information assisting clinical management. **Grade C.**
Evidence: Level 4 (case series)

Table 7. Exclusion of a Disease

Hepatitis A, B, C, E
CMV, HSV, EBV infective
Autoimmune hepatitis
Alcoholic hepatitis
Non-alcoholic steatohepatitis
Hypoxic/ischaemic hepatitis
Biliary tract disease
Wilson disease
Hemochromatosis
Alpha-1-antitrypsin deficiency
ANA, anti-nuclear antibody
injury; EBV, Epstein-Barr virus
HCV, hepatitis C virus; HE

anti-HEV, HEV RNA

clusion. Ultrasound or MRI

virus; DILI, drug-induced liver injury; HBV, hepatitis B virus; ic resonance imaging.

DILI. Escalas de causalidad

Escalas Evaluación Causalidad				
	RUCAM/CIOMS	Maria y Victorino	Naranjo	DILIN
Relación temporal	SI	SI	SI	SI
Curso después de la discontinuación	SI	SI	SI	SI
Específico lesión hepática	SI	SI	NO	SI
Hepatitis vs Colestásica	SI	NO	NO	NO
Factores de riesgo	SI	SI	SI	SI
Edad del paciente	SI	NO	NO	NO
Manifestaciones extrahepáticas	NO	SI	NO	NO
Cambio placebo	NO	NO	SI	NO
Toxicidad histórica reportada	SI	SI	NO	SI
Re exposición	SI	SI	SI	SI
Dosis efecto	NO	NO	SI	NO
Correlación interobservador	NO	NO	NO	SI

DILI. Escalas de causalidad

Puntaje CIOMS/RUCAM para la valoración de DILI. Se interpreta el resultado así: mayor de 8: definitivo; 6-8: probable; 3-5: posible; 1-2: poco probable; menor o igual a 0: descartado.

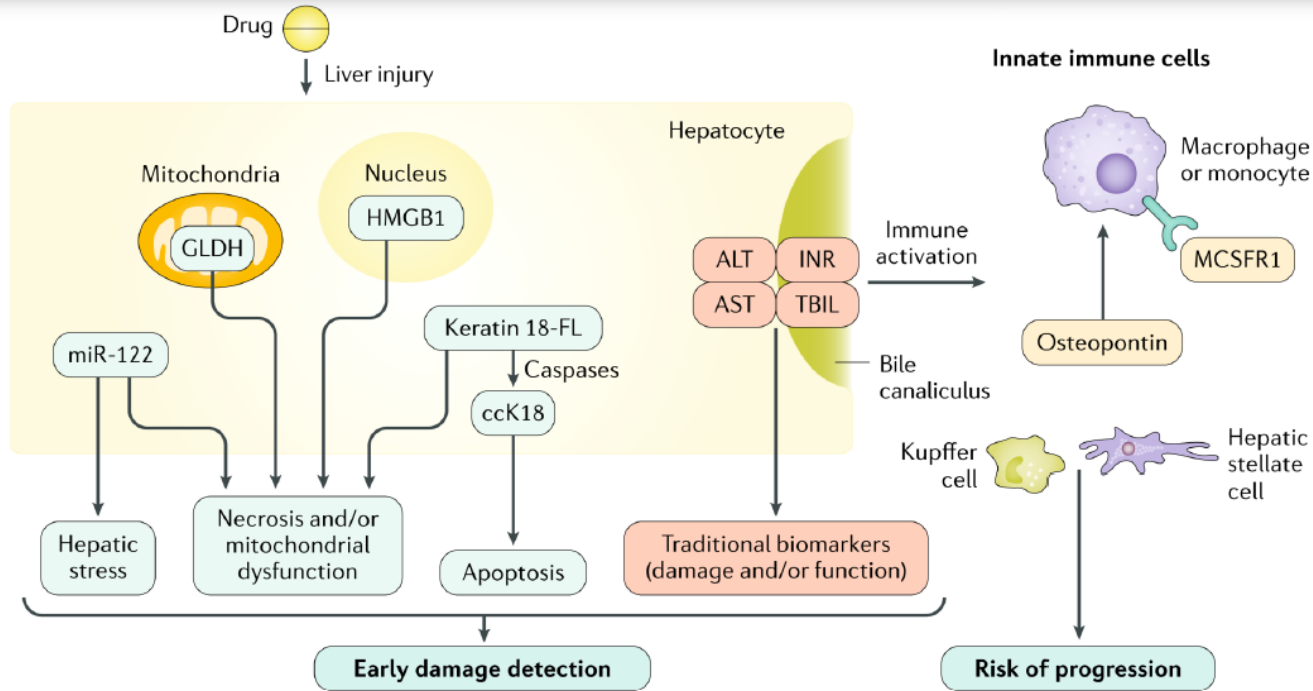
Modificada de Daman G, et al. 2014

CIOMS/RUCAM

Tipo de lesión hepática	Hepatoceular		Valor	Colestásico/Mixto		Valor
	Primera exposición	Segunda exposición		Primera exposición	Segunda exposición	
Tiempo de la ingesta del medicamento al inicio de los síntomas	5 - 90 días	1 - 15 días	2	5 - 90 días	1 - 90 días	2
	<5 o > 90 días	> 15 días	1	<5 o > 90 días		
Tiempo de retiro del medicamento al inicio de los síntomas	< 15 días	≥ 15 días	1	≤ 30 días		
Curso de la enfermedad	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal		Diferencia en ALP y límite superior normal			
	Mejoría > 50% en 8 días			3	Mejoría alta informada	
<p>Recommendation</p> <ul style="list-style-type: none"> CIOMS can be used to assess causality, guiding a systematic and objective evaluation of patients suspected to have DILI. Grade C. <p>Evidence: Extrapolation from level 2b studies (exploratory cohort studies with good reference standards)</p>						
hepatotoxicidad previa	Etiquetada en las características del medicamento	medicamento	2	Etiquetada e		m
Respuesta a readministración del medicamento	Positiva		3			
	Compatible		1			
	Negativa		-2			
	No disponible o no interpretable		0	No disponil		
	Concentraciones en plasma conocidas como tóxicas		3	Concentraciones		
Pruebas de laboratorio validadas con buenos valores predictivos	Positivos		3	Positivos		3
	Negativos		-3	Negativos		-3
	No disponible o no interpretable		0	No disponible o no interpretable		0

- Scoring systems that include RUCAM should not be used as a sole diagnostic tool in isolation because of their suboptimal retest reliability and lack of robust validation, but they can be used by the clinicians as a diagnostic framework for excluding competing etiologies when evaluating a patient with suspected DILI.
- Consensus expert opinion after a thorough evaluation for competing etiologies is the current gold standard for establishing causality in individuals with suspected DILI, but this approach is not widely available and therefore cannot be recommended for clinical practice.
- If uncertainty persists after thorough history and evaluation for competing etiologies, clinicians should consider seeking expert consultation to ascertain the diagnosis of DILI and to attribute causality to a suspected agent.

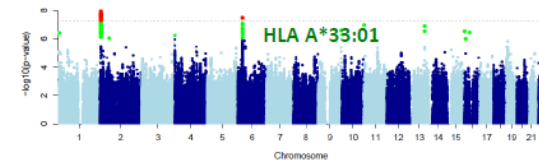
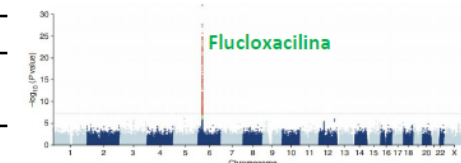
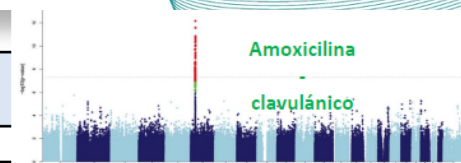
DILI. Biomarcadores



DILI. Biomarcadores genéticos (GWAS)

- HLA

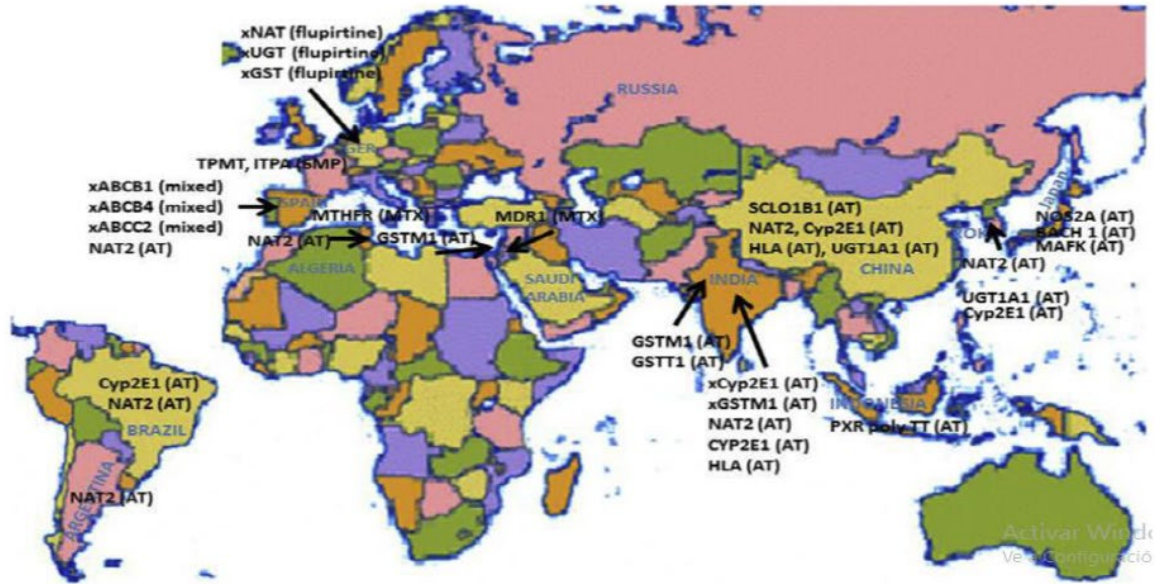
Test: HLA type	% positive in DILI cases
<i>DRB1*15:01</i>	57%-67% (Amoxicillin-clavulanate)
<i>B*57:01</i>	84%-87% (Flucloxacillin)
<i>A*31:01</i>	17% (Carbamazepine)
<i>DRB1*16:01- DQB1*05:02</i>	25% (Flupirtine)
<i>A*33:01</i>	80% (Ticlopidine)
	50% (Methyldopa)
	50% (Enalapril)
	43% (Fenofibrate)
	43% (Terbinafine)
	40% (Sertraline)
	20% (Erythromycin)
<i>B*35:02</i>	16% (Minocycline)
	0.6%



- NO HLA Polimorfismo del Gen 22 de la proteína tirosin fosfatasa (**PTPN22**), rs2476601 OR 1.44

DILI. Polimorfismos asociados

Polimorfismos Asociados Lesión Hepática
NAT2, GSTM1, GSTT1, Cyp2E1, HLA



DILI. Pronóstico

"Ley de Hy": Lesión hepatocelular + ictericia: 10% mortalidad.

R>5 + Br > 2 LSN mayor riesgo de desarrollar una lesión hepática severa.

Zimmerman, H. J. (Lippincott Williams and Wilkins, 1999)

- Hy's law should be considered to identify patients at risk of progressing to severe DILI in the setting of clinical trials. Thresholds for interrupting or stopping treatment with a study drug, as recommended by the FDA, are intended as guidelines for studies in drug development and may be adapted depending on individual risk-benefit assessment. Grade B.

Evidence: Consistent level 2b (Exploratory cohort study with good reference standards) studies.

DILI. Pronóstico

Category	Severity	Description
US Drug-Induced Liver Injury Network³¹⁰		
1	Mild	Elevated ALT and/or ALP but TBL <2.5 mg/dl and INR <1.5
2	Moderate	Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl or INR ≥1.5
3	Moderate-severe	Elevated ALT, ALP, TBL and/or INR and hospitalization or ongoing hospitalization prolonged due to DILI
4	Severe	Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl and at least 1 of the following criteria: - Hepatic failure (INR >1.5, ascites or encephalopathy) - Other organ failure due to DILI
5	Fatal	Death or liver transplantation due to DILI
International DILI Expert Working Group¹⁶⁰		
1	Mild	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL <2 × ULN
2	Moderate	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis
3	Severe	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis and 1 of the following criteria: - INR ≥1.5 - Ascites and/or encephalopathy, disease duration <26 weeks, and absence of underlying cirrhosis - Other organ failure due to DILI
4	Fatal/transplantation	Death or liver transplantation due to DILI

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; INR, international normalized ratio; TBL, total bilirubin, ULN, upper limit of normal.

DILI. Pronóstico

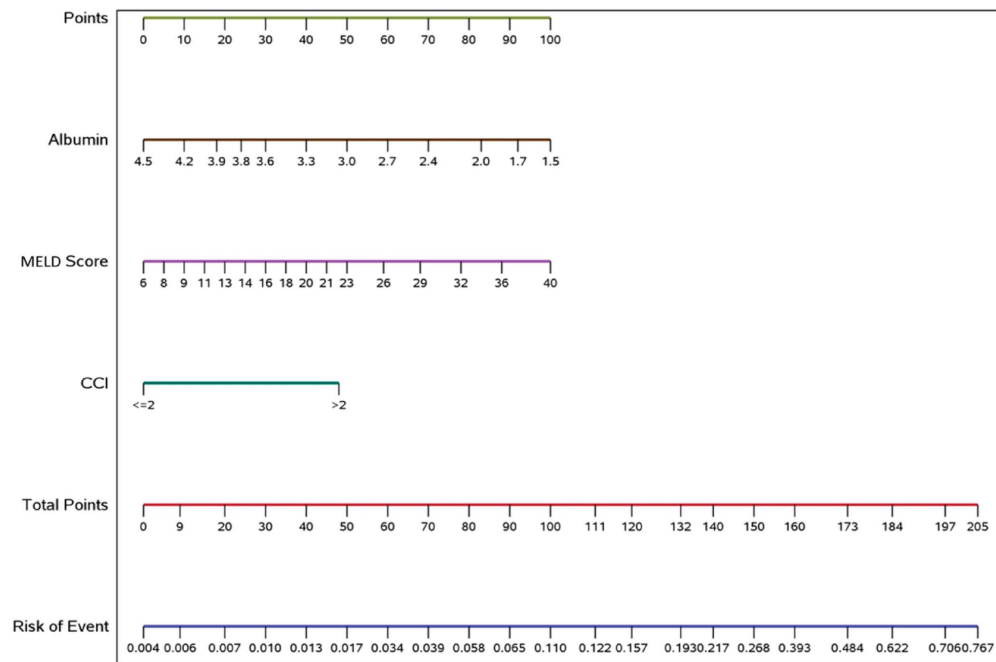


Figure 2. Drug-induced liver injury 6-month mortality prediction nomogram. This validated prediction incorporates Charlson comorbidity index, model for end-stage liver disease (MELD), and serum albumin in predicting 6-month mortality in patients with suspected acute drug-induced liver injury. Points are assigned for Charlson comorbidity index, MELD, and serum albumin scales using the linear points scale at the top of the figure. The risk of 6-month mortality correlating with the total points is on the 2 linear scales at the bottom of the figure. Reproduced with permission from Elsevier (Ghabril et al. [75]).

DILI. Tratamiento

- No existe un tratamiento específico.

Recommendation

- A short administration of cholestyramine may be used to decrease the course of hepatotoxicity induced by very selected drugs, such as leflunomide and terbinafine. **Grade C.**

Evidence: Level 4 (case series, individual cases)

Recommendation

- The efficacy of UDCA to reduce the severity of liver injury may not be substantiated. **Grade D.**

Evidence: Inconclusive level 4 (case series, individual cases) studies.

Recommendation

- Carnitine may be used to improve the course of valproate hepatotoxicity. **Grade C.**

Evidence: Level 4 (case series, individual cases)

- In idiosyncratic DILI, routine use of corticosteroid treatment may not be substantiated. **Grade C.**

Evidence: Level 4 studies (case series and case-control studies with poor reference standards)

Recommendation

- The efficacy of NAC to reduce the severity of liver injury from drugs other than paracetamol may not be substantiated. **Grade D.**

Evidence: Inconclusive level 4 (case series, individual cases) studies.

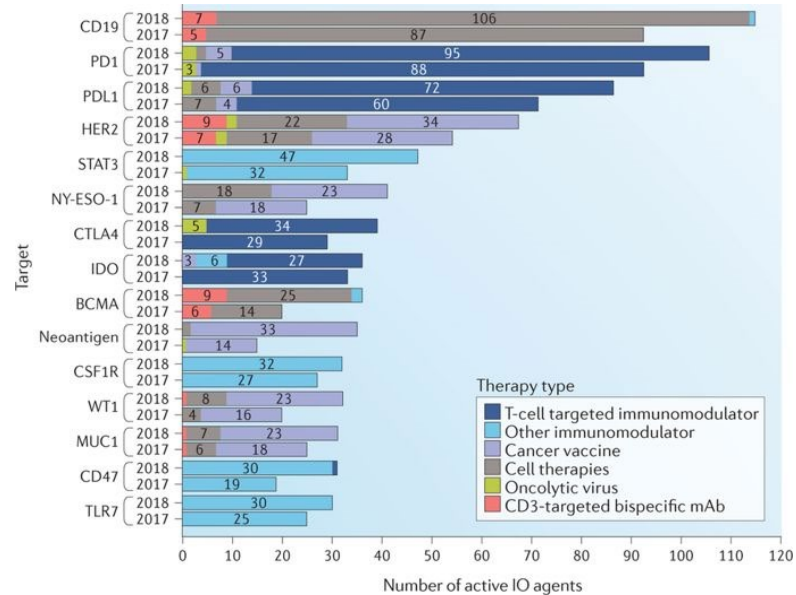
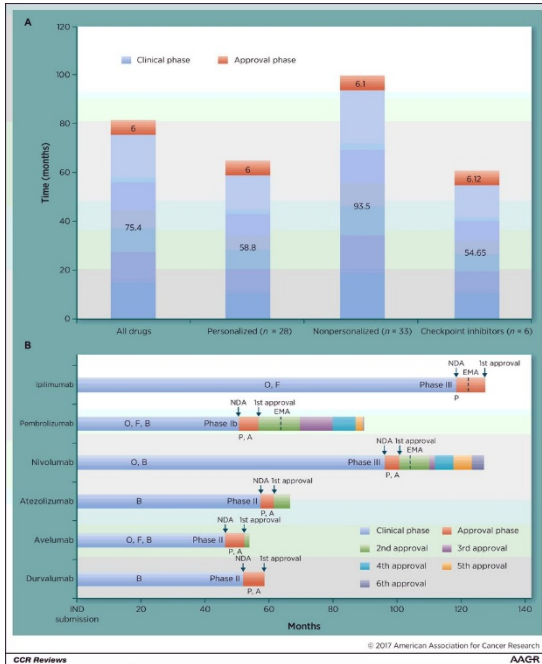
DILI. Tratamiento

- **No existe un tratamiento específico.**
- **Medida principal: suspensión del agente causal**
- **Hospitalización ante DILI con fenotipo de mayor riesgo:**
 - Lesión hepatocelular con ictericia: Ley de Hy
 - Manifestaciones de hipersensibilidad
 - Daño de otros órganos
- **Daño hepatocelular severo**
 - Medidas de soporte.
 - THO
- **Corticoides:** Hipersensibilidad
- **Colestasis:** AUCD/Colestiramina

• In case of drug-induced ALF, liver transplantation should be considered as a therapeutic option. **Grade B.**
Evidence: Consistent level 2 studies (cohort studies with good follow-up)



Inmunología en el cáncer

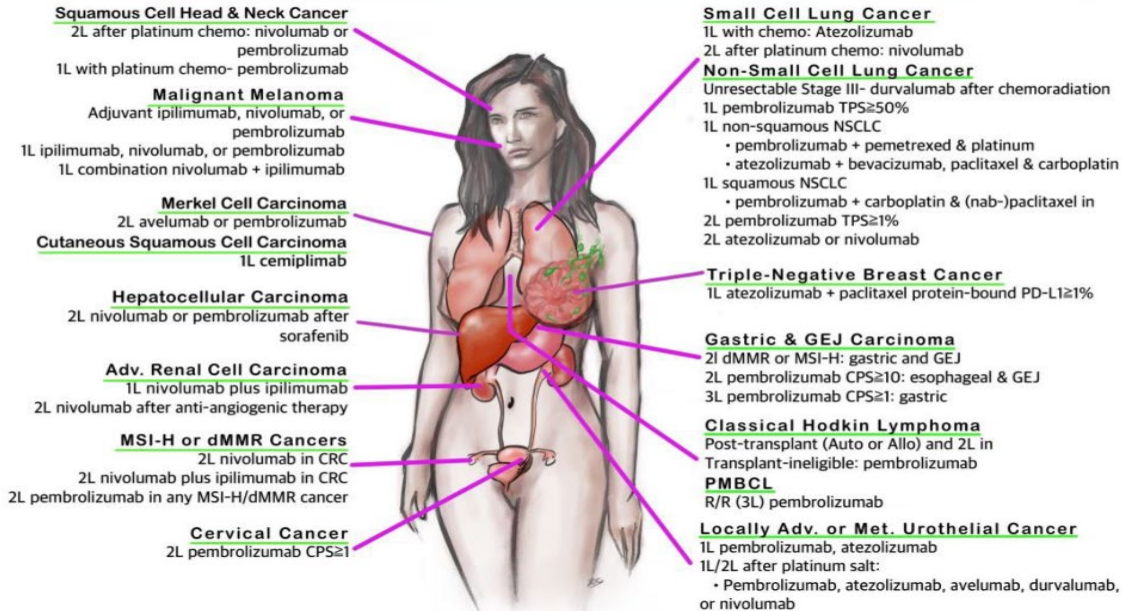


Nature Reviews | Drug Discovery

Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers* 2020, 12(3), 738.

Inmunología en el cáncer

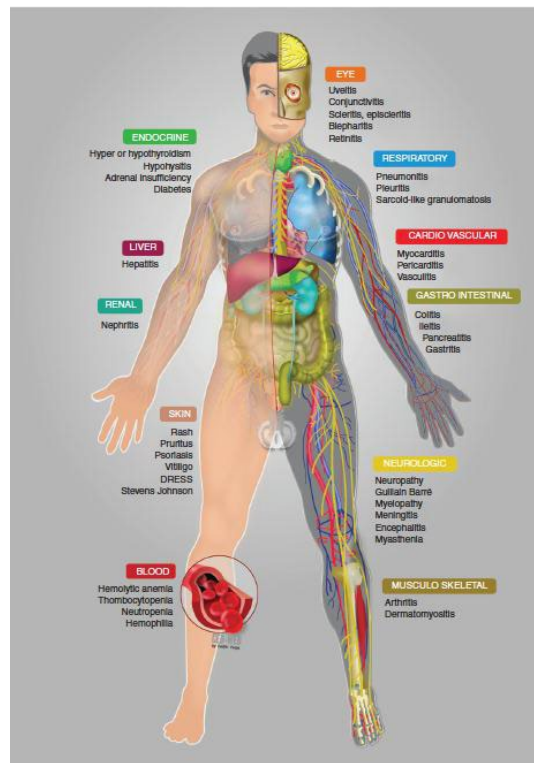
U.S. FDA APPROVED IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS



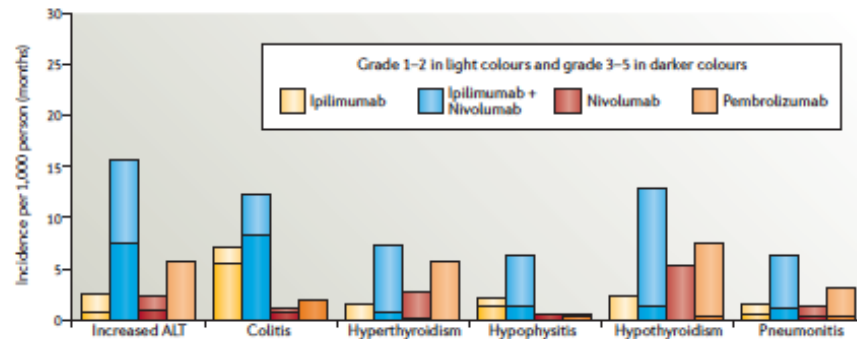
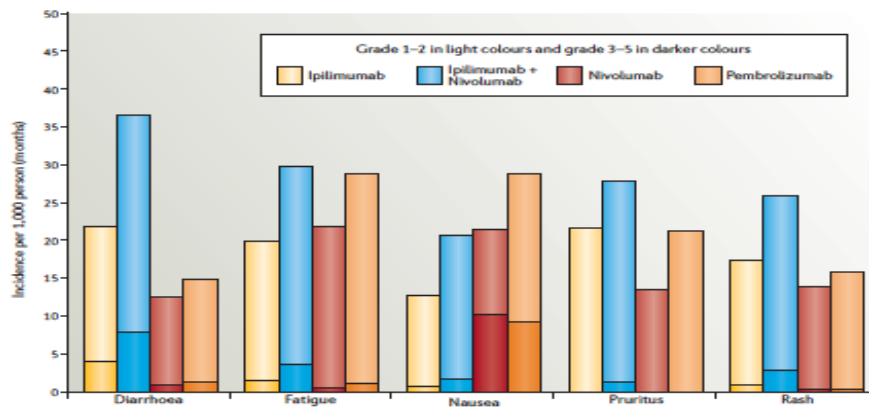
Toxicidad por Inhibidores check-point (ICI)

- Etiopatogenia.
- Características de los efectos secundarios inmunomediados.
 - **Toxicidad diferente**
 - **Características diferentes**
 - **Inexperiencia**
 - **Miedo**

Toxicidad por ICI



Toxicidad por ICI



Toxicidad por ICI

Table 4. Typical management of irAEs

Severity— CTCAE grade	Ambulatory versus inpatient care	Corticosteroids	Other immunosuppressive drugs	Immunotherapy
1	Ambulatory	Not recommended	Not recommended	Continue
2	Ambulatory	Topical steroids or Systemic steroids oral 0.5–1 mg/kg/day	Not recommended	Suspend temporarily ^a
3	Hospitalization	Systemic steroids Oral or Iv. 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ Specialist referral advised	Suspend and discuss resumption based on risk/benefit ratio with patient
4	Hospitalization consider intensive care unit	Systemic steroids Iv. methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ specialist referral advised	Discontinue permanently

Some dysimmune toxicities may follow a specific management; this has to be discussed with the organ specialist.
^aOutside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained.

Hepatotoxicidad por ICI. Biopsia hepática

- Guías clínicas basadas en opiniones de expertos.
- Series de casos clínicos.
- Pacientes con hepatotoxicidad grado 3 y 4.
- Coexistencia de otros fármacos: ESTEROIDES,...
- Se han descrito varios subtipos histológicos:
 - Hepatitis linfocítica panlobular, con afectación vena central y endotelitis.
 - Colangitis, afectación ductal biliar, esteatohepatitis no alcohólica, granulomas en anillo,....

Hepatotoxicidad por ICI vs HAI

	Autoimmune Hepatitis	Checkpoint Inhibitor- Induced Hepatotoxicity
Female predominance	+	-
Antinuclear antibodies	+	-
Immunohistochemistry		
CD20 ⁺ and CD4 ⁺	+	-
Recurrence after checkpoint inhibitor withdrawal	+	-

DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

Peeraphatdit et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology* 2020;72:315-59.

Toxicidad por ICI

Table 4. Typical management of irAEs

Severity— CTCAE grade	Ambulatory versus inpatient care	Corticosteroids	Other immunosuppressive drugs	Immunotherapy
1	Amb	Grado de afectación hepática		DEFINICIÓN
2	Amb	GRADO 1		ALT/AST > LSN a 3 LSN y/o BL > LSN-1,5 VLN
		GRADO 2		ALT/AST 3-5 LSN y/o BL 1,5-3 LSN
		GRADO 3		ALT/AST 5-20 LSN y/o BL 3-10 LSN
3	Hosp	GRADO 4		ALT/AST > 20 LSN y/o BL >10 LSN y/o descompensación de la función hepática
4	Hosp			
	consider intensive care unit	methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ specialist referral advised	

Some dysimmune toxicities may follow a specific management: this has to be discussed with the organ specialist.
^aOutside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained.

Adaptado de: Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016;27:559-74.

Hepatotoxicidad por ICI

	FDA	SITC	ASCO	ESMO
GRADO 1	Seguimiento estrecho Mantened tratamiento con ICI Descartad otras causas de hepatitis			

FDA: Food and Drug Administration

SITC: Society for Immunotherapy of cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ESMO: European Society for Medical Oncology

Hepatotoxicidad por ICI

	FDA	SITC	ASCO	ESMO
GRADO 2	Seguimiento estrecho Mantened tratamiento con ICI Prednisona 0.5-1mg/kg Reiniciar ICI con dosis de prednisona <10mg/dia y grade I.			

FDA: Reiniciar ICI con dosis equivalentes de prednisona de 7,5mg.

SITC: BHP opcional. Descenso de corticoides en 4 semanas.

Hepatotoxicidad por ICI

	FDA	SITC	ASCO	ESMO
GRADO 3	Discontinuar ICI* Prednisona:1-2mg/kg Considerar hospitalización.			

FDA: considerar prueba de imagen o BHP

SITC: considerar si es refractaria a tratamiento añadir micofenolato

ASCO: considerar añadir un segundo agente inmunosupresor en 3 días.
Descenso de corticoides en 4 semanas, si ALT/AST normales.

ESMO: * mantener ICI

Iniciar corticoides sin ALT/AST > 400 y a 2mg/kg día si hay alteraciones de BL/INR/ ALB.

Inicio de descenso de esteroides en grado II de toxicidad.

Si es refractaria a tratamiento añadir micofenolato o takrolimus

Reintroducir el fármaco a criterio del especialista.

Hepatotoxicidad por ICI

	FDA	SITC	ASCO	ESMO
GRADO 4				Discontinuar ICI* Prednisona 1-2mg/kg Considerar hospitalización. CONSULTAD A HEPATOLOGÍA

FDA: considerar prueba de imagen o BHP

SITC: considerar si es refractaria a tratamiento añadir micofenolato

ASCO: considerar añadir un segundo agente inmunosupresor en 3 días.
Descenso de corticoides en 4 semanas, si ALT/AST normales.

ESMO: * mantener ICI

Iniciar corticoides sin ALT/AST > 400 y a 2mg/kg día si hay alteraciones de BL/INR/ ALB.

Inicio de descenso de esteroides en grado II de toxicidad.

Si es refractaria a tratamiento añadir micofenolato o takrolimus

Reintroducir el fármaco a criterio del especialista.

Hepatotoxicidad por ICI. Pronóstico

- Los corticoides disminuyen la respuesta antitumoral, pero los análisis retrospectivos no han asociado el uso de corticoides a una menor supervivencia global.
- Evitar el uso empírico de esteroides, asegurando un proceder diagnóstico rápido.
- En la mayoría de los pacientes con hepatitis inmunomediada por ICI, el cuadro se resuelve con tratamiento inmunosupresor.

Hepatotoxicidad por ICI. Conclusiones

- Daño hepático inmunomediado es una complicación potencialmente grave en pacientes en tratamiento con ICI.
- Diagnóstico diferencial de exclusión. Papel de la BHP por determinar.
- Los criterios de hepatotoxicidad pueden no reflejar el grado de afectación hepática, fundamentalmente en pacientes con hepatopatía de base.
- La mayoría de los pacientes responden a esteroides, sin embargo, muchos requerirán tratamiento inmunosupresor de segunda línea.

Hepatotoxicidad por ICI. Conclusiones

- En los ensayos clínicos se propone el uso de Mofetil Micofenolato en pacientes con hepatitis refractaria.
- Escasos datos sobre el uso de otros inmunosupresores (AZA, budesonida,...).
- Abordaje multidisciplinar (afectación grado 3/4) remitido a un hepatólogo.
- No hay datos sobre el reinicio del tratamiento en pacientes con hepatotoxicidad grado 4.



¡Muchas gracias!