

Construyendo la red Española-Latinoamericana en DILI: como obtener lo mejor de una iniciativa colaborativa



Fernando Bessone

Profesor Titular de Gastroenterología, Universidad Nacional de Rosario – Argentina

Algunos logros de la investigación...

- Mejor conocimiento sobre el rol de algunos de los factores de riesgo
- Mejor utilización de las escalas diagnósticas
- Creación de un comité internacional de expertos y publicación de guías de manejo
- Mejor conocimiento del comportamiento epidemiológico de un gran número de drogas y hierbas

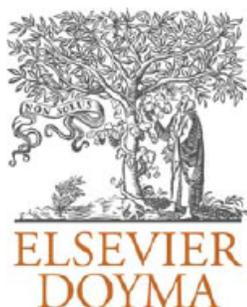
Sin embargo....

La hepatotoxicidad en la práctica clínica, con frecuencia suele estar mal documentada !!!

Esta es una de las razones más importantes para justificar la creación de registros de hepatotoxicidad

¿Cómo comienza la historia de nuestro registro?

- Desde 1994 con 51 centros y un número > a 900 casos incluidos
- Detección prospectiva y estudio sistemático de las sospechas de hepatotoxicidad
- Importante número de publicaciones en revistas de alto factor de impacto



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ARTÍCULO ESPECIAL

Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad

María Isabel Lucena^{a,*}, Henry Cohen^b, Nelia Hernández^b, Fernando Bessone^c,
Cristina Dacoll^b, Camilla Stephens^a, Yolanda Borraz^a, Eugenia Ulzurrun^a,
Miguel Bruguera^d y Raúl J. Andrade^a

Universidad de Málaga 2011

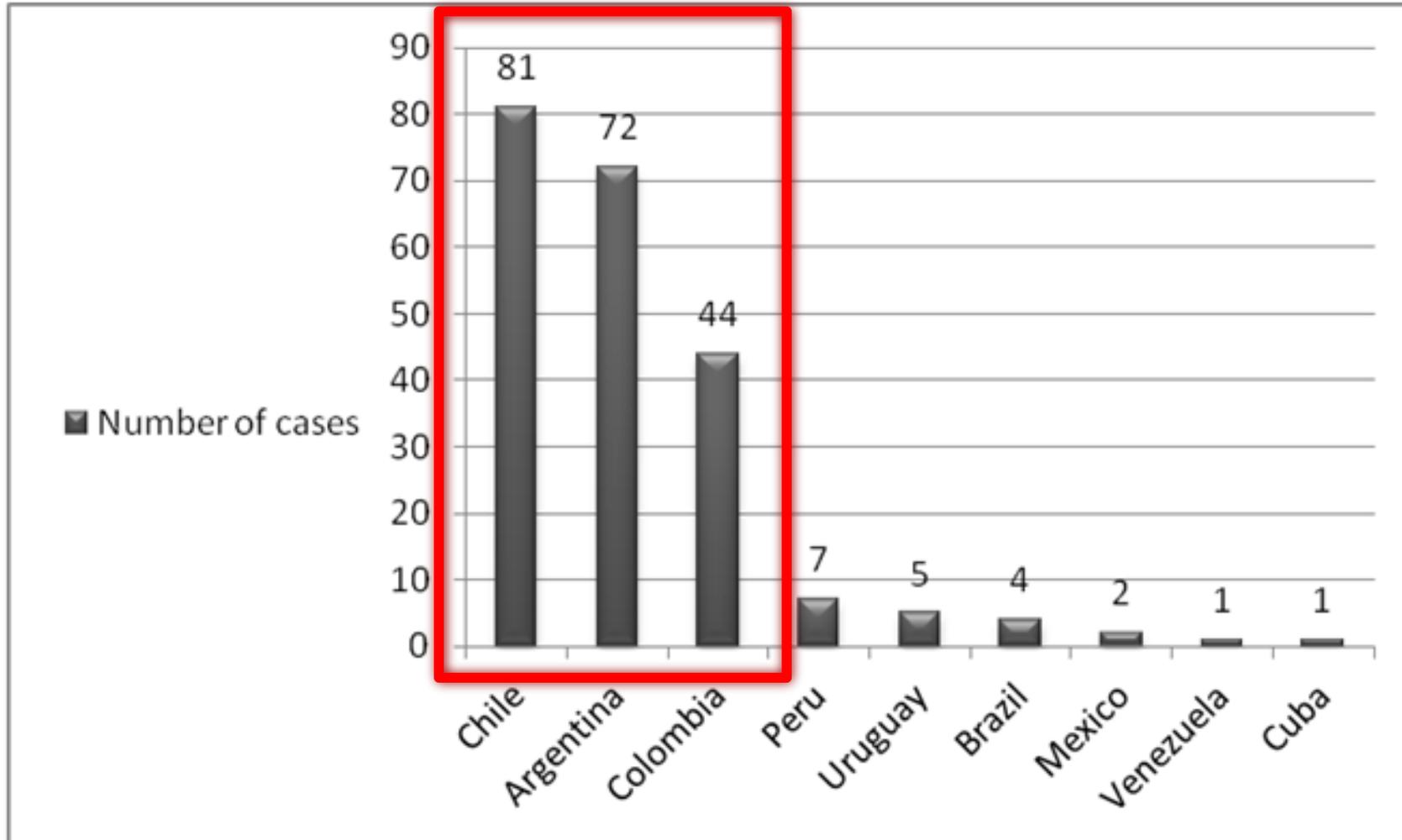
¿Cuáles fueron las limitaciones que encontramos en latinoamérica?

- Información fragmentada e incompleta basada en comunicaciones clínicas de casos y series con escaso número de pacientes
- Ausencia de datos sobre prevalencia e incidencia de toxicidad hepática inducida por fármacos y hierbas

Epidemiological approach to assessing the spectrum of idiosyncratic drug-induced liver injury in Latin America

Nelia Hernández, Fernando Bessone, Adriana Sánchez, María di Pace, Javier Brahm, Rodrigo Zapata, Ruby A. Chirino, Milagros Dávalos, Nahum Méndez-Sánchez, Marco Arrese, María Schinoni, M Isabel Lucena, Raúl J Andrade.

Reports of Idiosyncratic DILI published in Latin-America between 1996 and 2012 according to country source.





NOS PUSIMOS A TRABAJAR !!

**Building a Spanish-Latin American network
on drug induced liver injury: much to get from a
joint collaborative initiative**

Fernando Bessone,¹ Nelia Hernandez,² Milagros Dávalos,³ Raymundo Paraná,⁴ María I. Schinoni,⁴
Maribel Lizarzabal,⁵ David Kershenobich,⁶ Aurora Loaeza,⁶ Marco Arrese,⁷ Ruby A. Chirino,⁸
Nahum Méndez-Sánchez,⁹ Fabian Fay,¹⁰ Miguel Bruguera,¹¹ Camilla Stephens,¹² María I. Lucena,¹² Raúl J. Andrade¹²



¿Cómo planteamos la estrategia?

1. Identificar los casos de sospecha de hepatotoxicidad y mantener una base de datos que permita el registro de la información necesaria.
2. Recoger información acerca de la exposición a medicamentos y a otros posible agentes etiológicos.
3. Analizar los datos para identificar posibles nuevas asociaciones y cuantificar el riesgo.

¿Cómo planteamos la estrategia?

4. Envíar la sospecha de toxicidad hepática al centro coordinador que será evaluarla por 3 expertos independientes
5. Aplicar la escala CIOMS para asignarle una puntuación numérica que es convertida en una categoría de probabilidad de sospecha de la hepatotoxicidad.
6. Los protocolos se introducen en la base de datos generada y son archivados.

¿Cómo planteamos la estrategia?

7. Obtener muestras biológicas de pacientes con hepatitis tóxica para la realización de estudios genéticos y de biomarcadores
8. Formular nuevas hipótesis de trabajo con el fin de responder problemas clínicos relevantes, sin fines comerciales.
9. Realizar un análisis final de toda la información generada y publicarla en una revista indexada con revisión por pares.

¿Cuáles fueron nuestros logros?

- Varios países reclutados con deseos de participar
- Inclusión de pacientes en el registro por países
- Realización de trabajos y publicaciones
- Muestras biológicas enviadas y resultados

¿Cuáles fueron nuestros logros?

Número total de pacientes: 268

Número de casos por país

Argentina	115
Uruguay	95
Chile	17
México	11
Venezuela	9
Paraguay	7
Ecuador	4
Brasil	1
Perú	1

Presentación de trabajos en Congresos desde 2011 a 2016

EASL Amsterdam 2013
 ALEH Cancun 2014
 AAEEH Buenos Aires 2015
 AASLD San Francisco 2015
 ALEH Chile 2016: 5 trabajos aceptados

Espectro de la Hepatotoxicidad en Latinoamérica: Fundación y Resultados iniciales del Registro Español.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

N. Hernández¹, A. Sánchez¹, M. de Paz Castillo⁶, M. Giralá⁷, N. Mendez-Sánchez⁸

R.J. Arriaza⁹

Planes¹⁰

1Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile de México, Ciudad de México, México. **5** Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México. **6** Departamento de Investigación Biomédica, Fundación de Málaga IBIMA, Hospital Universitario Virgen de las Arzobispanas, Málaga, España. **7** Hospital General de México, Secretaría de Salud, México. **8** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **9** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **10** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

ANTEC

El daño hepático presenta un espectro diferente al diagnóstico comparado con los casos de cirrosis, por lo que se centraron en el diagnóstico del daño hepático.

PAC

Se identificaron hepatólogos de referencia en Perú, Venezuela y Bolivia, que debían contribuir al proyecto. La recolección del Registro Español discutió con los colegas de Perú y Venezuela en Teleconferencias el 2011 y en sucesivas Teleconferencias al centro coordinador en Málaga para su puesta en marcha.

Tabla 1. Datos del registro

Número de Sexo MF

Edad media

Tipo de presentación

ANA

AML

Tabla 2. Distribución de tipos de fármacos según Registro

MATEI

Se han realizado bioquímicos y serológicos de hepatitis.

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y analíticos según tipo de lesión

Variables	Hepatocelular	Quilicestática
Medida de edad, años (range)	54	54 (46-60)
Mujeres, n (%)	417 (49%)	80 (6%)
Clinical manifestations		
Jaundice, n (%)	562 (66%)	96 (7%)
Hospitalización, n (%)	465 (57%)	50 (5%)
Outcome		
Hy's Law, n (%)	285 (35%)	25 (2%)
Severity of liver injury (%)		
Mild/Moderate	88%	83%
Severe	7%	12%
Fatal	3.6%	2%
Causative agents (%)		
Single agent	90%	90%
Multiple agents	10%	10%

Tabla 2. Demographics and clinical characteristics by type of injury

Variables	Spanish DILI Registry (n=656)	SLATINDILI Network (n=97)	US DILIN Registry (n=300)
Mean age, (range)	54 (11-80)	51 (15-80)	51 (15-80)
Mujeres, n (%)	417 (63%)	87 (89%)	87 (29%)
Clinical manifestations			
Jaundice, n (%)	578 (88%)	107 (111%)	107 (36%)
Hospitalización, n (%)	454 (69%)	69 (71%)	69 (23%)
Outcome			
Hy's Law, n (%)	34 (5%)	5 (5%)	5 (2%)
Severity of liver injury (%)			
Mild/Moderate	295 (45%)	45 (46%)	45 (15%)
Severe	7%	12%	12%
Fatal	3.6%	2%	2%
Causative agents (%)			
Single agent	90%	90%	90%
Multiple agents	10%	10%	10%

Conclusiones

Los casos de DILI LA muestran diferencias al compararlos con los casos ES, con una predominancia de mujeres y un porcentaje más elevado de casos colestáticos/mixtos. Esto podría ser debido a los cambios en los hábitos de prescripción y a la propia firma del fármaco. Por último se observa la presencia de fármacos de poco uso en Europa y que deberían ser evaluados en su relación beneficio-riesgo.

FINANCIACIÓN: Agencia Española del Medicamento, FIS P11-2-005

VARIATIONS IN DIFFE

J. Medina-Cáñez¹, A. González-Jara Ruiz², J. Arancibia³, D. Kershenobich⁴, M. Robles Díaz⁵, C. Stephens⁶, R. Paraná⁷, M. Lucena⁸, R.J. Andrade⁹

1 UICO Digestive & Clinical Pharmacology, Rosario, Argentina. **2** Hospital de Clínicas, Chile. **3** Hospital de Clínicas, Uruguay. **4** Hospital de Clínicas, Uruguay. **5** Hospital de Clínicas, Uruguay. **6** Hospital de Clínicas, Uruguay. **7** Hospital de Clínicas, Uruguay. **8** Hospital de Clínicas, Uruguay. **9** Hospital de Clínicas, Uruguay.

BACKGROUND

DILI differs across geographical areas due to prescription habits, drug consumption and genetic background. DILI is expected to differ across geographical areas due to differential drug policies, prescription habits, drug consumption and genetic factors. In 2011 the Spanish DILI Registry contacted leading Latin American hepatologists in order to establish a Latin American DILI Registry. The objectives of this initiative were to stimulate detection and collection of well phenotyped cases to provide information on the Latin American DILI profile and corresponding risk factors.

PATIENTS & METHODS

Reference hepatologists were identified in Argentina, Uruguay, Chile, Brazil, Mexico, Peru, Venezuela and Bolivia, who in turn were commissioned to establish national specialist networks contributing to the project. Data were obtained using the methodology in place at the Spanish DILI Registry. Identified cases were remitted to the coordinating centre in Málaga for causality assessment and information storage.

RESULTS

97 DILI cases (of which eight patients had experienced a second DILI episode) have been analyzed up to March 2013, median age 54 y (range 15-88 y) and 61% female. The therapeutic groups most frequently implicated in DILI are shown in Fig. 1. The Latin American cases had a higher frequency of hormonal therapy, antineoplastic and herbal products induced hepatotoxicity. The main causal agents according to individual Latin American countries are shown in Fig. 2, and Table 1 Hepatocellular injury (49%) was the most common type of liver damage in the Latin American DILI cases, which had a very similar injury distribution to those seen in the Spanish and US registry (Fig. 3). Demographics and clinical characteristics are shown in Table 2.

CONCLUSIONS

This analysis of Latin American DILI cases demonstrates similar phenotypic characteristics as observed in other prospective registers with respect to type of injury and severity. However, female cases seem to predominate in Latin America. We observed different prescriptions habits between different countries. With regards to causative agents, elevated representation of NSAIDs, hormonal treatments and herbal remedies were detected. Some of these drugs are less frequently used in Europe and should be evaluated in terms of their benefit-risk relationship.

FINANCIACIÓN: Agencia Española del Medicamento, FIS P11-2-005

Características diferenciales de los casos incluidos en los Registros Español y Latinoamericano de hepatotoxicidad

F. Bessone¹, N. Hernández², A. Sánchez³, M. de Paz⁴, M. Arrese⁵, J.R. Brahm⁶, A. Ruiz⁷, J.R. Arancibia⁸, D. Kershenobich⁹, A. Loezae del Castillo¹⁰, M. Giralá¹¹, R. Paraná¹², M. Lucena¹³, R.J. Andrade¹⁴

1 Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina. **2** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **3** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **4** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **5** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **6** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **7** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **8** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **9** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **10** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **11** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **12** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **13** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **14** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Introducción

El daño hepático inducido por fármacos (DILI) varía entre las áreas geográficas debido a las diferentes políticas de prescripción, hábitos de consumo y factores genéticos. En este estudio hemos comparado los casos de DILI incluidos en la red Latinoamericana (SLATINDILI) con los pertenecientes al registro español de hepatotoxicidad para identificar diferencias en la manifestación del episodio y en los agentes responsables.

Material y métodos

Se compararon los parámetros clínicos, demográficos y analíticos de 148 casos de latinoamericanos y 868 españoles.

Resultados

Se analizaron 97 casos de DILI en la red Latinoamericana hasta marzo de 2013, edad mediana 54 años (rango 15-88 años) y 61% mujeres. Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en DILI son mostrados en la Fig. 1. Los casos latinoamericanos tuvieron una mayor frecuencia de terapia hormonal, antineoplásica y productos herbales inducidos de hepatotoxicidad. Los principales agentes causales de acuerdo a los países latinoamericanos se muestran en la Fig. 2, y la Tabla 1. El tipo de lesión más frecuente en los casos de DILI latinoamericanos fue la lesión hepatocelular (49%), que tuvo una distribución de lesiones muy similar a la observada en los registros español y estadounidense (Fig. 3). Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 2.

Conclusiones

Este análisis de los casos de DILI latinoamericanos muestra características fenotípicas similares a las observadas en otros registros prospectivos con respecto al tipo de lesión y gravedad. Sin embargo, los casos de mujeres parecen predominar en América Latina. Observamos diferentes hábitos de prescripción entre diferentes países. Con respecto a los agentes causales, se detectó una elevada representación de AINEs, tratamientos hormonales y remedios herbales. Algunos de estos fármacos son menos utilizados en Europa y deberían ser evaluados en su relación beneficio-riesgo.

FINANCIACIÓN: Agencia Española del Medicamento, FIS P11-2-005

THE SPANISH-LATIN AMERICAN DILI NETWORK: PRELIMINARY RESULTS FROM A COLLABORATIVE STRATEGIC INITIATIVE

F. Bessone¹, N. Hernández², A. Sánchez³, M. de Paz⁴, M. Arrese⁵, J.R. Brahm⁶, A. Ruiz⁷, J. Arancibia⁸, D. Kershenobich⁹, A. Loezae del Castillo¹⁰, M. Giralá¹¹, R. Paraná¹², M. Lucena¹³, R.J. Andrade¹⁴

1 Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital provincial del Centenario, Rosario, Argentina. **2** Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **3** Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. **4** Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile. **5** Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Hospital General de México, Ciudad de México, México. **6** Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay. **7** Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay. **8** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **9** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **10** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **11** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **12** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **13** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **14** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

BACKGROUND

Idiosyncratic hepatotoxicity induced by drugs or herbal remedies (DILI) is an important health problem. DILI is expected to differ across geographical areas due to differential drug policies, prescription habits, drug consumption and genetic factors. In 2011 the Spanish DILI Registry contacted leading Latin American hepatologists in order to establish a Latin American DILI Registry. The objectives of this initiative were to stimulate detection and collection of well phenotyped cases to provide information on the Latin American DILI profile and corresponding risk factors.

PATIENTS & METHODS

Reference hepatologists were identified in Argentina, Uruguay, Chile, Brazil, Mexico, Peru, Venezuela and Bolivia, who in turn were commissioned to establish national specialist networks contributing to the project. Data were obtained using the methodology in place at the Spanish DILI Registry. Identified cases were remitted to the coordinating centre in Málaga for causality assessment and information storage.

RESULTS

97 DILI cases (of which eight patients had experienced a second DILI episode) have been analyzed up to March 2013, median age 54 y (range 15-88 y) and 61% female. The therapeutic groups most frequently implicated in DILI are shown in Fig. 1. The Latin American cases had a higher frequency of hormonal therapy, antineoplastic and herbal products induced hepatotoxicity. The main causal agents according to individual Latin American countries are shown in Fig. 2, and Table 1 Hepatocellular injury (49%) was the most common type of liver damage in the Latin American DILI cases, which had a very similar injury distribution to those seen in the Spanish and US registry (Fig. 3). Demographics and clinical characteristics are shown in Table 2.

CONCLUSIONS

This analysis of Latin American DILI cases demonstrates similar phenotypic characteristics as observed in other prospective registers with respect to type of injury and severity. However, female cases seem to predominate in Latin America. We observed different prescriptions habits between different countries. With regards to causative agents, elevated representation of NSAIDs, hormonal treatments and herbal remedies were detected. Some of these drugs are less frequently used in Europe and should be evaluated in terms of their benefit-risk relationship.

FINANCIACIÓN: Agencia Española del Medicamento, FIS P11-2-005

THE SPANISH-LATIN AMERICAN DILI NETWORK: PRELIMINARY RESULTS FROM A COLLABORATIVE STRATEGIC INITIATIVE

F. Bessone¹, N. Hernández², A. Sánchez³, M. de Paz⁴, M. Arrese⁵, J.R. Brahm⁶, A. Ruiz⁷, J. Arancibia⁸, D. Kershenobich⁹, A. Loezae del Castillo¹⁰, M. Giralá¹¹, R. Paraná¹², M. Lucena¹³, R.J. Andrade¹⁴

1 Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital provincial del Centenario, Rosario, Argentina. **2** Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **3** Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. **4** Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile. **5** Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Hospital General de México, Ciudad de México, México. **6** Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay. **7** Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay. **8** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **9** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **10** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **11** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **12** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **13** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **14** Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

BACKGROUND

Idiosyncratic hepatotoxicity induced by drugs or herbal remedies (DILI) is an important health problem. DILI is expected to differ across geographical areas due to differential drug policies, prescription habits, drug consumption and genetic factors. In 2011 the Spanish DILI Registry contacted leading Latin American hepatologists in order to establish a Latin American DILI Registry. The objectives of this initiative were to stimulate detection and collection of well phenotyped cases to provide information on the Latin American DILI profile and corresponding risk factors.

PATIENTS & METHODS

Reference hepatologists were identified in Argentina, Uruguay, Chile, Brazil, Mexico, Peru, Venezuela and Bolivia, who in turn were commissioned to establish national specialist networks contributing to the project. Data were obtained using the methodology in place at the Spanish DILI Registry. Identified cases were remitted to the coordinating centre in Málaga for causality assessment and information storage.

RESULTS

97 DILI cases (of which eight patients had experienced a second DILI episode) have been analyzed up to March 2013, median age 54 y (range 15-88 y) and 61% female. The therapeutic groups most frequently implicated in DILI are shown in Fig. 1. The Latin American cases had a higher frequency of hormonal therapy, antineoplastic and herbal products induced hepatotoxicity. The main causal agents according to individual Latin American countries are shown in Fig. 2, and Table 1 Hepatocellular injury (49%) was the most common type of liver damage in the Latin American DILI cases, which had a very similar injury distribution to those seen in the Spanish and US registry (Fig. 3). Demographics and clinical characteristics are shown in Table 2.

CONCLUSIONS

This analysis of Latin American DILI cases demonstrates similar phenotypic characteristics as observed in other prospective registers with respect to type of injury and severity. However, female cases seem to predominate in Latin America. We observed different prescriptions habits between different countries. With regards to causative agents, elevated representation of NSAIDs, hormonal treatments and herbal remedies were detected. Some of these drugs are less frequently used in Europe and should be evaluated in terms of their benefit-risk relationship.

FINANCIACIÓN: Agencia Española del Medicamento, FIS P11-2-005

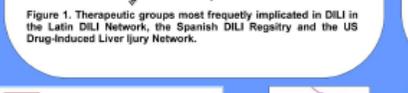
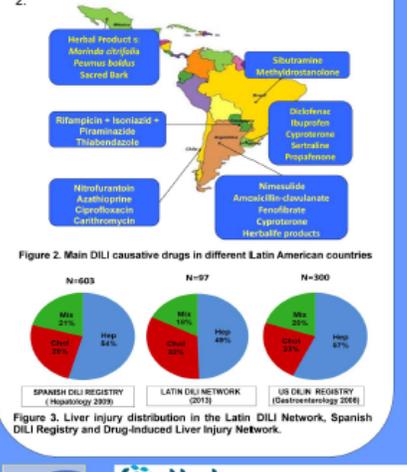
Table 1. Main DILI causative drugs in different Registry.

DRUG	TOTAL no. of cases	Spanish DILI Registry n=656 n (%)	Latin DILI Network n=97 n (%)	US DILIN Registry n=300 n (%)
AMOXICILLIN	136	105 (16.2%)	5 (5.2%)	26 (8.7%)
CLAVULANATE	25	21 (3.2%)	3 (3.1%)	1 (0.3%)
IBUPROFEN	23	16 (2.5%)	4 (4.1%)	3 (1.0%)
DICLOFENAC	23	1 (0.2%)	4 (4.1%)	18 (6.0%)
NITROFURANTOIN	20	9 (1.4%)	11 (11.3%)	0
NIMESULIDE	11	4 (0.6%)	3 (3.1%)	4 (1.3%)
HERBALIFE PRODUCTS	8	0	0	8 (2.7%)
TELITHROMYCIN	7	3 (0.5%)	4 (4.1%)	0
CYPHOTERONE	2	0	2 (2.1%)	0
PROPYLTHIOURACIL	2	0	0	0

Table 2. Demographics and clinical characteristics by type of injury

Variables	Type of liver damage		
	Hepatocellular (n=45)	Colestático/Mix (n=49)	
Mean Age, (Range)	47 (15-82)	60* (28-86)	
Women, n (%)	28 (63%)	31 (63%)	
Clinical manifestations			
Jaundice, n (%)	35 (78%)	34 (69%)	
Hospitalización, n (%)	25 (56%)	25 (51%)	
Autoimmunity, n (%)	18*	43%	6 (12%)
Evolution			
Follow-up median days, (range)	114 (14-1514)	132 (27-1267)	
Hy's Law, n (%)	29 (64%)	63%	

*p<0.01. Hy's Law, RT>5 and BT>2. AIH-DILI 7 cases, 6 Hep and 1 Mix.

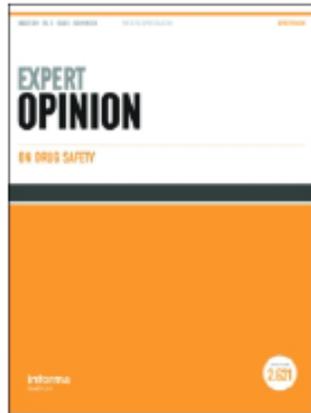


Trabajos publicados desde 2011 a 2016

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics



International Journal of
Molecular Sciences



Expert Opinion on Drug Safety



ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieds20>

Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be?

Fernando Bessone, Nelia Hernandez, Marcelo Gabriel Roma, Ezequiel Ridruejo, Manuel Mendizabal, Inmaculada Medina-Cáliz, Mercedes Robles-Díaz, M. Isabel Lucena & Raúl J. Andrade

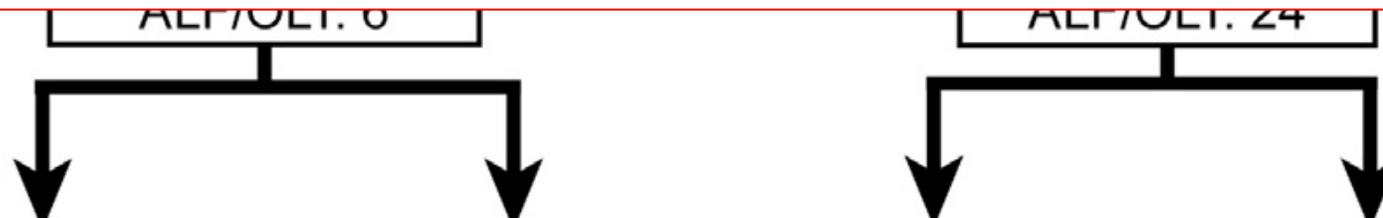
Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury

Mercedes Robles–Díaz,^{1,2} M. Isabel Lucena,^{1,2} Neil Kaplowitz,³ Camilla Stephens,^{1,2} Inmaculada Medina–Cáliz,^{1,2} Andres González–Jimenez,¹ Eugenia Ulzurrun,^{1,2} Ana F. Gonzalez,¹ M. Carmen Fernandez,⁴ Manuel Romero–Gómez,^{2,5} Miguel Jimenez–Perez,⁶ Miguel Bruguera,^{2,7} Martín Prieto,^{2,8} Fernando Bessone,⁹ Nelia Hernandez,¹⁰ Marco Arrese,¹¹ and Raúl J. Andrade,^{1,2} on Behalf of the Spanish DILI Registry, the SLatinDILI Network, and the Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium

Prognostic algorithm for ALF/OLT to apply at DILI recognition.

El algoritmo fue útil para predecir 20 casos con riesgo aumentado para desarrollar ALF/OLT, incluyendo 4 de 5 casos que tuvieron ALF/OLT

Este algoritmo para ALF mostró un **80% de sensibilidad** y un **82% de especificidad**.



CONCLUSIONES:

Si bien Hy's Law mostró el mejor balance de sensibilidad y especificidad, nuestro nuevo algoritmo proveyó una especificidad adicional para predecir el desarrollo final de ALF.

Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids

M. Robles-Diaz^{*,†}, A. Gonzalez-Jimenez^{*}, I. Medina-Caliz^{*}, C. Stephens^{*,†}, M. García-Cortes^{*,†}, B. García-Muñoz^{*}, A. Ortega-Alonso^{*}, E. Blanco-Reina^{*}, R. Gonzalez-Grande[‡], M. Jimenez-Perez[‡], P. Rendón[§], J. M. Navarro[¶], P. Gines^{†,**}, M. Prieto^{†,††}, M. Garcia-Eliz^{††}, F. Bessone^{‡‡}, J. R. Brahm^{§§}, R. Paraná^{¶¶}, M. I. Lucena^{*,†}, R. J. Andrade^{*,†}, on behalf of the Spanish DILI Registry^a & the SLatinDILI Network^a

Biochemical profiles of androgenic anabolic steroid (AAS)-induced hepatotoxicity compared to those induced by other drug classes

Drug class	n	Mean peak TBL (×ULN)	Mean peak ALT (×ULN)	Mean peak ALP (×ULN)
Hepatocellular				
Androgenic anabolic steroids	15	21.4*	19.4†	2.0
NSAIDs	61	7.5	25.3	1.7
Anti-infectives¶	101	8.5	29.9	1.3
Amoxicillin–clavulanate	83	8.4	23.6	1.8
Cardiovascular drugs	56	5.4	24.6	1.5
Anti-neoplastic agents	46	8.4	22.6	1.3
Nervous system drugs (CNS)	98	6.8	34.8	1.5
Herbal/dietary supplements (HDS)	28	11.0	42.0	1.5
Cholestatic				

AAS DILI is associated with a distinct phenotype, characterised by considerable bilirubin elevations independent of type of damage.

Although hepatocellular injury predominates, acute kidney injury develops in cholestatic cases with pronounced jaundice.

ORIGINAL ARTICLE

Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroid-responsive hepatitis: report of 22 cases

Fernando Bessone¹, M. Isabel Lucena^{2,3}, Marcelo G. Roma⁴, Camilla Stephens^{2,3}, Inmaculada Medina-Cáliz^{2,3}, Bernardo Frider⁵, Guillermo Tsariktsian⁵, Nelia Hernández⁶, Miquel Bruguera⁷, Gisela Gualano⁸, Eduardo Fassio⁸, Joaquín Montero¹, María V Reggiardo¹, Sebastián Ferretti¹, Luis Colombato⁹, Federico Tanno¹, Jaime Ferrer¹, Lelio Zeno¹⁰, Hugo Tanno¹ and Raúl J. Andrade^{2,3}

1 Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

2 Unidad de Hepatología y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

3 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain

4 Instituto de Fisiología Experimental (IFISE-CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

5 Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

6 Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas y Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay

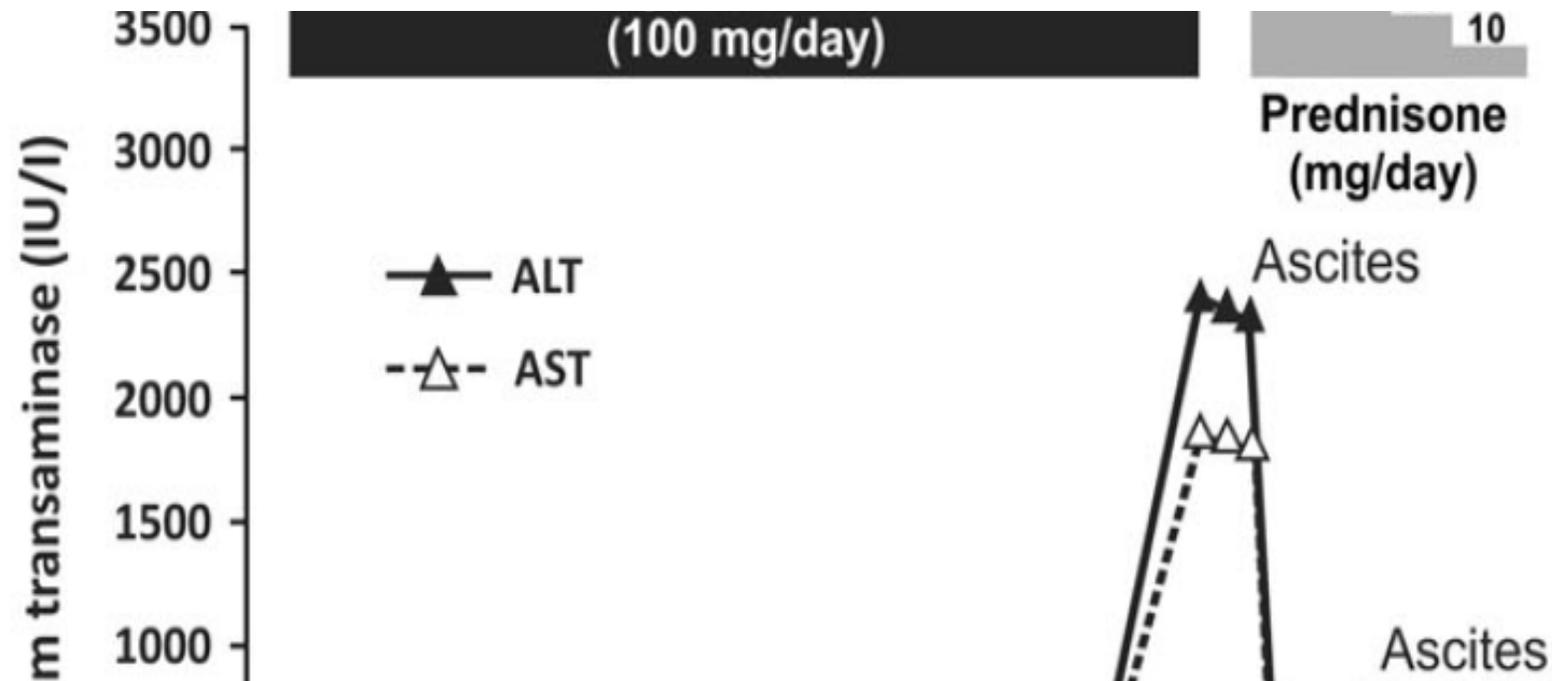
7 Liver Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

8 Hospital Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

9 Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

10 Servicio de Urología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Biochemical response in the three patients who had corticosteroid-responsive hepatitis induced by CPA



Conclusions: CPA-induced liver injury is severe and can be fatal, and may occasionally resemble autoimmune DILI.

The benefit/risk ratio of this drug should be thoroughly assessed in each patient.



Review

The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative

Fernando Bessone ^{1,*}, Nelia Hernandez ^{2,†}, M. Isabel Lucena ^{3,*}, Raúl J. Andrade ³ and on behalf of the Latin DILI Network (LATINDILIN) and Spanish DILI Registry [‡]

- ¹ Hospital Provincial del Centenario, University of Rosario School of Medicine, Urquiza 3101, 2000 Rosario, Argentina
- ² Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR, Av Italia s/n, 11600 Montevideo, Uruguay; hernandez.nelia@gmail.com
- ³ Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Blvd. L Pasteur 32, 29071 Málaga, Spain; andrade@uma.es

5 años después de nuestro comienzo, en 2016 comunicamos nuestros logros...

The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative

- ¿Cómo logramos cumplir nuestros objetivos?
- ¿Cómo implementamos el proyecto y que logramos hasta ahora?
- Pacientes incorporados y comparación con otros registros
- ¿Donde estamos parados hoy y que pretendemos para el futuro?

¿Donde estamos parados hoy y que pretendemos para el futuro?

- LATINDILI se esta posicionando favorablemente dentro de los registros de DILI
- Nuestros objetivos se van alcanzando en forma progresiva
- Es muy importante continuar creciendo e incorporando más paises en Latinoamérica
- **Comunicar la existencia del registro y sus resultados**

¿Donde estamos parados hoy y que pretendemos para el futuro?

- **Esta red colaborativa tiene como objetivos futuros:**

Los registros prospectivos de DILI demostraron ser la mejor herramienta para aumentar el entendimiento de esta enfermedad, identificar la población en riesgo y estimular la implementación de una medicina personalizada y segura

4. Contribuir al desarrollo de biomarcadores de DILI

Table 1. Classification of both currently in use and coxibs withdrawn from the market.

Drug name	Status	Withdrawal reason
<i>First generation (approved since 1999)</i>		
Celecoxib	Currently in use	
Rofecoxib	Withdrawn in 2004	Cardiovascular events (MHA/AH)
<i>Second generation (approved since 2002)</i>		
Valdecoxib	Withdrawn in 2005	Cardiovascular events and severe dermatological injury
Parecoxib	Withdrawn in 2005	Cardiovascular events
Lumiracoxib	Withdrawn in 2007	Severe liver damage
Etoricoxib	Currently in use	

Article highlights

- The discovery of coxibs is not a complete success because of the cardiovascular (rofecoxib, valdecoxib, and parecoxib) and hepatic toxicity (lumiracoxib) that led to market withdrawal.

Nuestras dificultades...

Argentina	115
Uruguay	90
Chile	77
México	11
Venezuela	9
Paraguay	7
Ecuador	4
Brasil	1
Perú	1

Como podemos ayudar para
continuar sumando paises...

Que se conozca como trabaja nuestra red y saber que no representa una tarea complicada

1- Difusión entre médicos y sociedades científicas

- Enviar nuestro protocolo original
- Enviar nuestro material de publicaciones
- Realizar reuniones por videoconferencia

2- Datos sobre como encontrarnos en la web

3- Mostrar los protocolos donde cargar los pacientes

Construyendo una red Iberoamericana de hepatotoxicidad

Objetivos cumplidos desde Argentina, Uruguay y Chile

- Organización de una base de datos
- Difusión entre los médicos y sociedades científicas
- Implementación del envío de muestras a México

Este objetivo también fue cumplido con éxito!!

- **Obtención de permisos de envío internacional**
- **Logística en el transporte de muestras**

**Como comenzar a trabajar
con nosotros**

**Para trabajar en el día a día
debemos hablar el mismo
idioma ...**

IMPORTANTE!!!

Debemos privilegiar la discusión

- **Cada paciente con hepatotoxicidad probable debe ser sometido a escala diagnóstica y luego discutido con expertos para validar la causa asociada a fármacos.**
- **De esta forma comenzamos a enriquecer el mecanismo para llegar al diagnóstico**
- **Debemos entrenarnos para utilizar la escala diagnóstica**

Formulario para cargar los casos de hepatotoxicidad

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA UNIDAD HEPATOLOGIA/FARMACOLOGIA CLINICA
Y HEPATOLOGÍA
HOSPITAL PROVINCIAL DEL
CENTENARIO
UNIVERSIDAD NACIONAL ROSARIO
ROSARIO-ARGENTINA
Tel./Fax: 0054341 4393511
E-mail: bessonefernando@gmail.com

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO
HOSPITAL UNIVERSITARIO. MALAGA
MALAGA
E-mail : andrade@uma.es

E-mail : lucena@uma.es

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATIAS ASOCIADA A MEDICAMENTOS

Nº Historia Clínica

Nombre, Apellidos: **Urquiza Patricia** _____

Edad (años) 42

Sexo: 1. Hombre 2. Mujer 2 |

Peso (kg) 48

Talla (cm) 1.6

Etnia (especificar):1. Español, 2.ingles, 3.centroeuropeo, 4.asiatico,
5.Arabe 5.Africa 6. America Norte, 7. Latinoamerica (especificar etnia) 7 caucásico _

Procedencia: 1. Hospital 2. Asistencia Primaria 2

Localidad: **Rosario- Santa Fe**

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCION
(principio activo) Carbamacepina

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (nombre comercial)

Posología (mg/h) 200mg/12hs

Dosis diaria total (mg) 400mg.....

Intervalo (h)..... 12 horas.....

Vía administración: 1. Oral 2. I.V. 3. I.M. 4. Sublingual
5. Rectal 6. Aerosol 7. Otros 1

Indicación que motivó su prescripción Psicosis

Fechas del tratamiento desde: (día / mes/ año)..... 10/10 /2005.....

hasta: (día/ mes/ año)..... 20/11/2005.....

Duración del tratamiento (días) 40

Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción?) 36º día.....

¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?

1.Si 2.No 3.No procede 1

¿Reapareció al reemprender el medicamento?

1.Si 2.No 3. No procede 3

Tiempo de resolución de la reacción (días) [normaliza Br T, ALT, AST, FA] 139 días

Enfermedad hepática de base 1.si 2.no Especificar.....2.....

Corresponde a un segundo episodio de DILI

1.si 2.no Especificar fármaco 1^{er} episodio.....2.....

DESCRIPCION DE LA(S) REACCION(ES) ADVERSA(S)

(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)

y signos/síntomas extrahepáticos. Fecha ingresofecha alta.....

Motivo de consulta: **Fiebre, coluria, ictericia**

Fiebre: 1. **Si** 2. No Ictericia : 1. **Si** 2. No Rash : 1. **Si** 2. No

Eosinofilia : 1. **Si** 2. No Artralgia: 1. **Si** 2. **No**

Linfopenia (< 1000/ml ó $1,0 \times 10^3 /\mu\text{L}$): 1. **Si** 2. **No**

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR AUTOMEDICACION (EXCLUYENDO LOS USADOS PARA TRATAR LA REACCION ADVERSA)

Preparado	Dosis	Vía	Indicación	Duración
-----------	-------	-----	------------	----------

diaria

Risperidona 2mg/día desde el 15/11/05 al 29/11/05

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (alergias, embarazo...).

TABACO cigarrillos/día: NO

Alergias Conocidas: NO

Diabetes: NO

Hipertensión: NO

Síndrome Metabólico 1. 2. NO

Diagnóstico de síndrome metabólico (SM) según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Federación Mundial de Diabetes. Consenso Mundial. Alemania 2005; 999:151-83.)

Debe existir obesidad abdominal definida por circunferencia de **cintura** superior a 94 cm en varones y superior a 80 cm en mujeres de origen europeo (y valores específicos según el grupo étnico) y al menos **2** de los siguientes **criterios**: hipertrigliceridemia (>150 mg/dl), cHDL bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), HTA (>130/85 mmHg) y glucemia en ayunas elevada (>100 mg/dl).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS (opcionales ECG TAC, colangiografía, etc..).

Ecografía de abdomen: normal

BIOPSIA (si procede, descripción y fecha de su realización)

No

DESENLACE DE LA REACCION (señale lo que proceda)

Resolución espontánea SI

Requirió tratamiento SI (prednisona, vit K,

Persistencia de la reacción adversa	<u>NO</u>
Necesidad de hospitalización	<u>SI</u>
Fecha ingreso 20/11/05.....fecha alta... 30/11/05	_____
Necesidad de prolongar hospitalización previa.....	_____
Incapacidad permanente o significativa	<u>NO</u>
Recuperación	<u>SI</u>
La vida del paciente ha estado en peligro.....	<u>SI</u>
Fallecimiento	<u>NO</u>

Otros datos de interés sobre el desenlace

Médico notificador Joaquin Montero, Fernando Bessone

Fecha28/01/2013.....

FirmaTeléfono contacto

	ANTES TRAT(fecha)	INICIAL	EVOLUCION	EVOLUCION	(Fecha)
DATOS BIOQUIMICOS		21/11/05	28/11/05	12/12/05	04/04/06
Glucosa (mg/dL)		136	33	69	
Urea (mg/dL)		48	73	21	
Creatinina (mg/dL)		1.67	1.01	0.78	
Proteínas totales (gr/dL)		5	5.1		
Albúmina (gr/dL)	Es de mucho valor contar con este lab previo, a pesar de que puede no ser rescatado	2.6	2.3	3.9	
alfa-1 (gr/dL)		0.39			
alfa-2 (gr/dL)		0.76			
Beta (gr/dL)		0.71			
Gammaglobulinas (g/dL)		0.1			
Bilirrubina total (mg/dL)(n=		3.22	1.28	0.74	0.9
Bilirrubina directa (mg/dL)		2.37	0.61	0.23	0.2
AST (UI/L)(rango 5-46)		107	33	14	12
ALT (UI/L)(rango 5-49)		110	65	19	10
GGT (UI/L)(rango <32)			463	4940	560
F.Alcalina (UI/L) (60-250)		1632	2222	800	138
Triglicéridos (mg/dL)					

	INICIALES	EVOLUCION (Fecha)	ALTA(Fecha)
MARCADORES			
<u>IgM anti HVA</u>	Negativo		
<u>HbsAg</u>	<u>Negativo</u>		
Anti HBs			
Anti <u>HBc IgM</u>			
Anti HCV	<u>Negativo</u>		
PCR HVC			
Anti HEV <u>IgM</u>			
Anti HEV (PCR)			
CMV <u>Ig M</u>			
PCR CMV			
Epstein Barr viru			
Otros: toxoplasm			
AUTOANTICU			
ANA			
AML			
AMA			
Anti LKM-1			

Enviar en ausencia de algunos marcadores !!

El caso puede lo mismo ser incluido luego de una revisión de expertos y la aplicación del Score SCIOM -RUCAM

Como funciona nuestro registro de hepatotoxicidad...

Donde encontrar información del registro...



ALEH

ASOCIACION LATINOAMERICANA
PARA EL ESTUDIO DEL HIGADO | ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA
PARA O ESTUDO DO FÍGADO

HAGASE SOCIO - CONTACTENOS - WEBMAIL

HOME

NOSOTROS

EVENTOS

INVESTIGACION
Y EDUCACION

NOVEDADES

ENLACES



SLATINDILI

<http://www.alehlatam.org>

1.- ¿Qué es SLATINDILI?

En el momento actual existe un enorme interés en el panorama internacional y muy potentes iniciativas para ser capaces de armonizar la metodología de identificación de casos y aumentar el número de muestras para realizar estudios genéticos de susceptibilidad a la hepatotoxicidad, identificación de nuevos biomarcadores de daño hepático tóxico y de progresión de daño.

El **objetivo** de nuestro grupo es que usando nuestra metodología y red incorporar a países de Latinoamérica en la identificación y caracterización de pacientes con hepatitis tóxica y formar así una amplia red Iberoamericana. Esta propuesta permitirá generar un conocimiento que permitirá una translación rápida de los resultados y conocimiento a la práctica clínica con importante impacto en la Salud Pública.

2.- ¿Cuáles son los objetivos de SLATINDILI?

Creación de una red multicéntrica, multidisciplinar de sospechas de hepatotoxicidad por medicamentos o preparados de herboristería en Latinoamérica.



SPANISH LATIN
AMERICAN DILI NETWORK
SLATINDILI



Usted está aquí: Inicio

SLATINDILI

» [Presentación](#)

» [Centros Participantes](#)

» [Objetivos](#)

» [Como colaborar](#)

» [Publicaciones](#)

» [Meetings/Teleconferencias](#)

» [Preguntas más frecuentes](#)

» [Galería fotográfica](#)

EVENTOS



NOTICIAS



Presentación

Spanish Latin American DILI Network



SLATINDILI: <http://www.slatindili.uma.es/>

Como funciona nuestro registro de hepatotoxicidad...

¿Con quien contactarse?

bessonefernando@gmail.com

lucena@uma.es

hernandez.nelia@gmail.com