

SON DURETA
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Incorporación de la función hepática a la validación farmacéutica

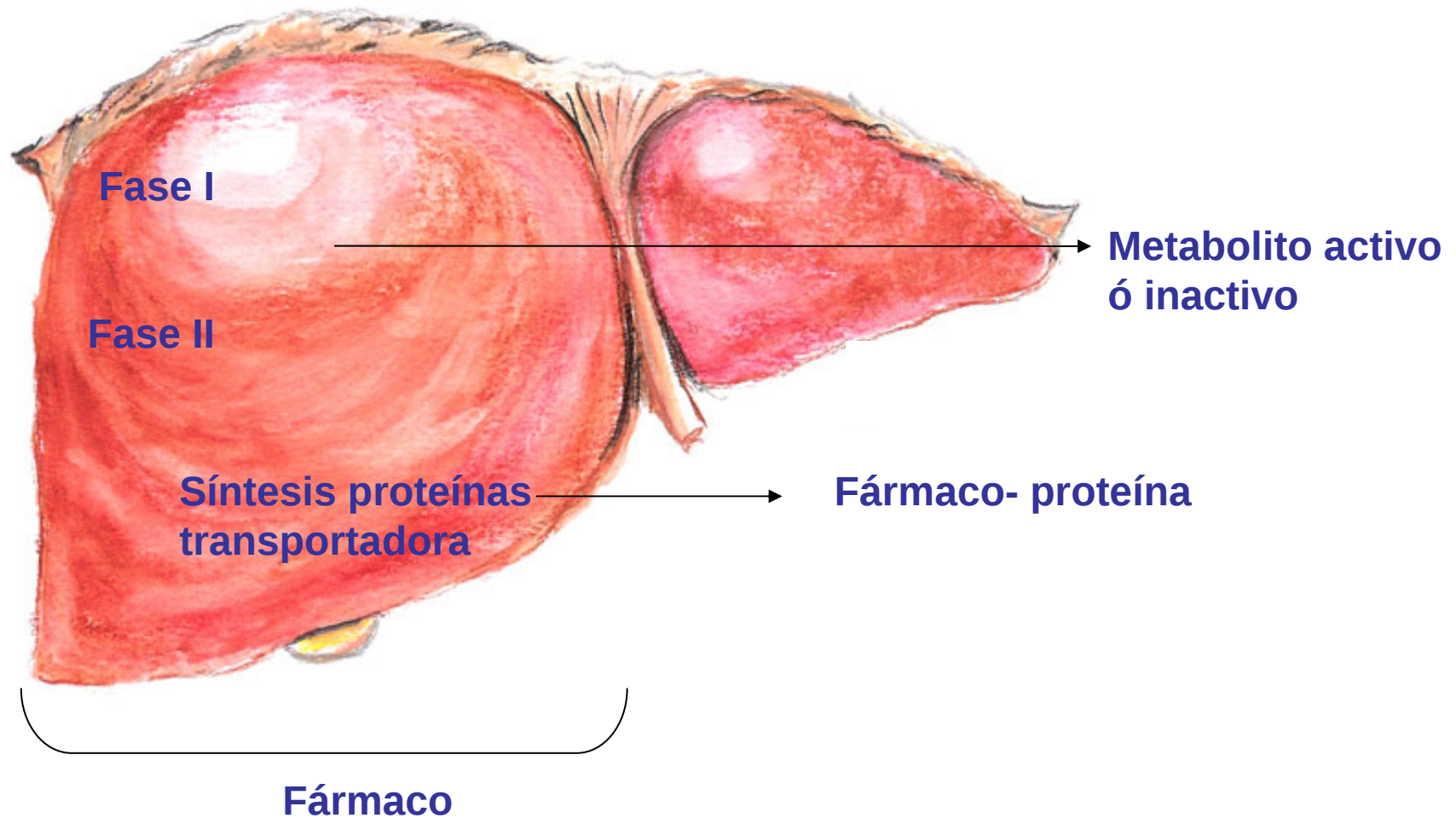
Dra. Icíar Martínez-López
Facultativa Especialista de Área

Seminario VIII. Incorporación de nuevos elementos en la validación

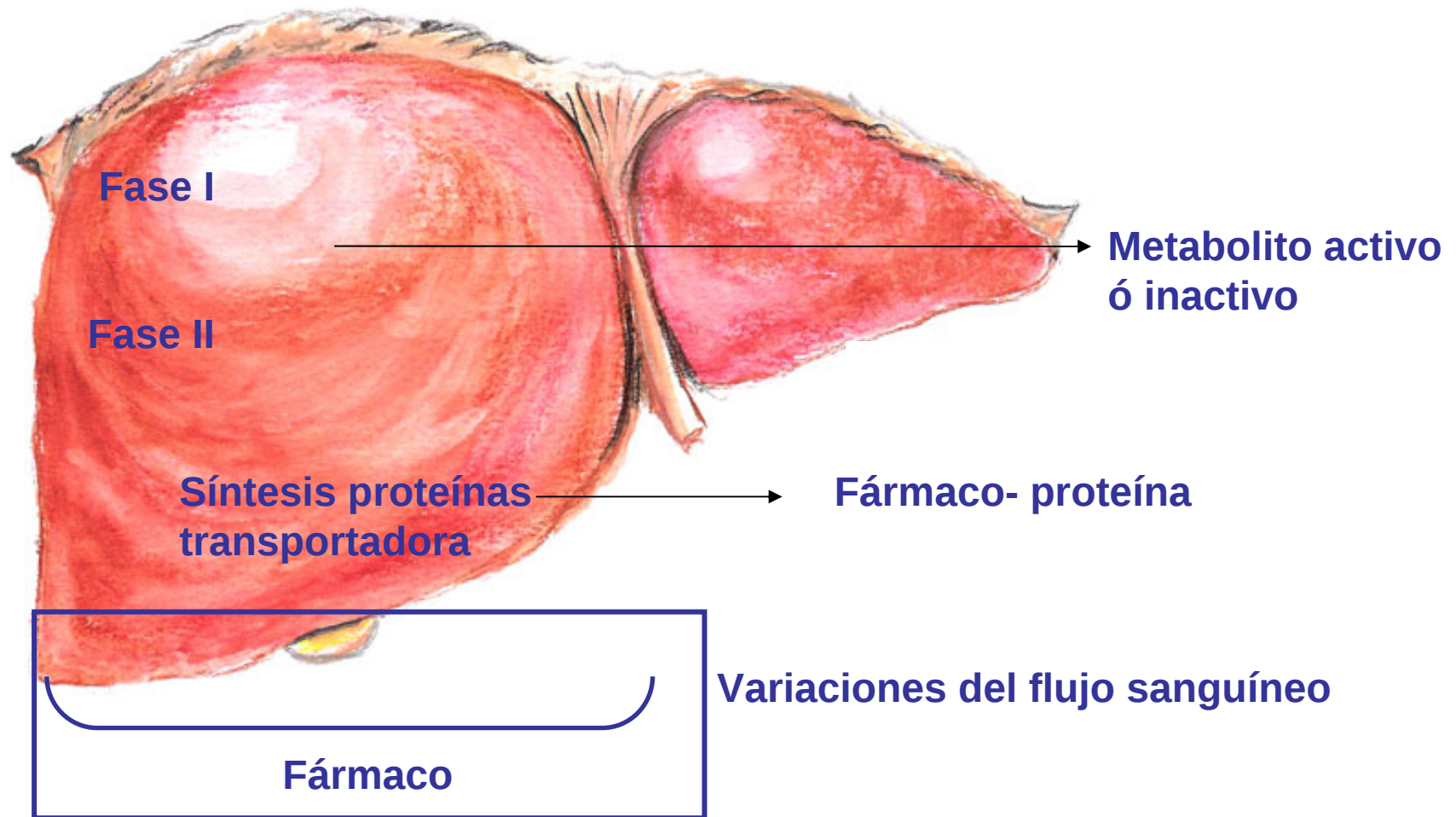
Incorporación de la función hepática a la validación farmacéutica

1. ¿Por qué incorporar la función hepática?
2. ¿Por qué no se hace sistemáticamente?

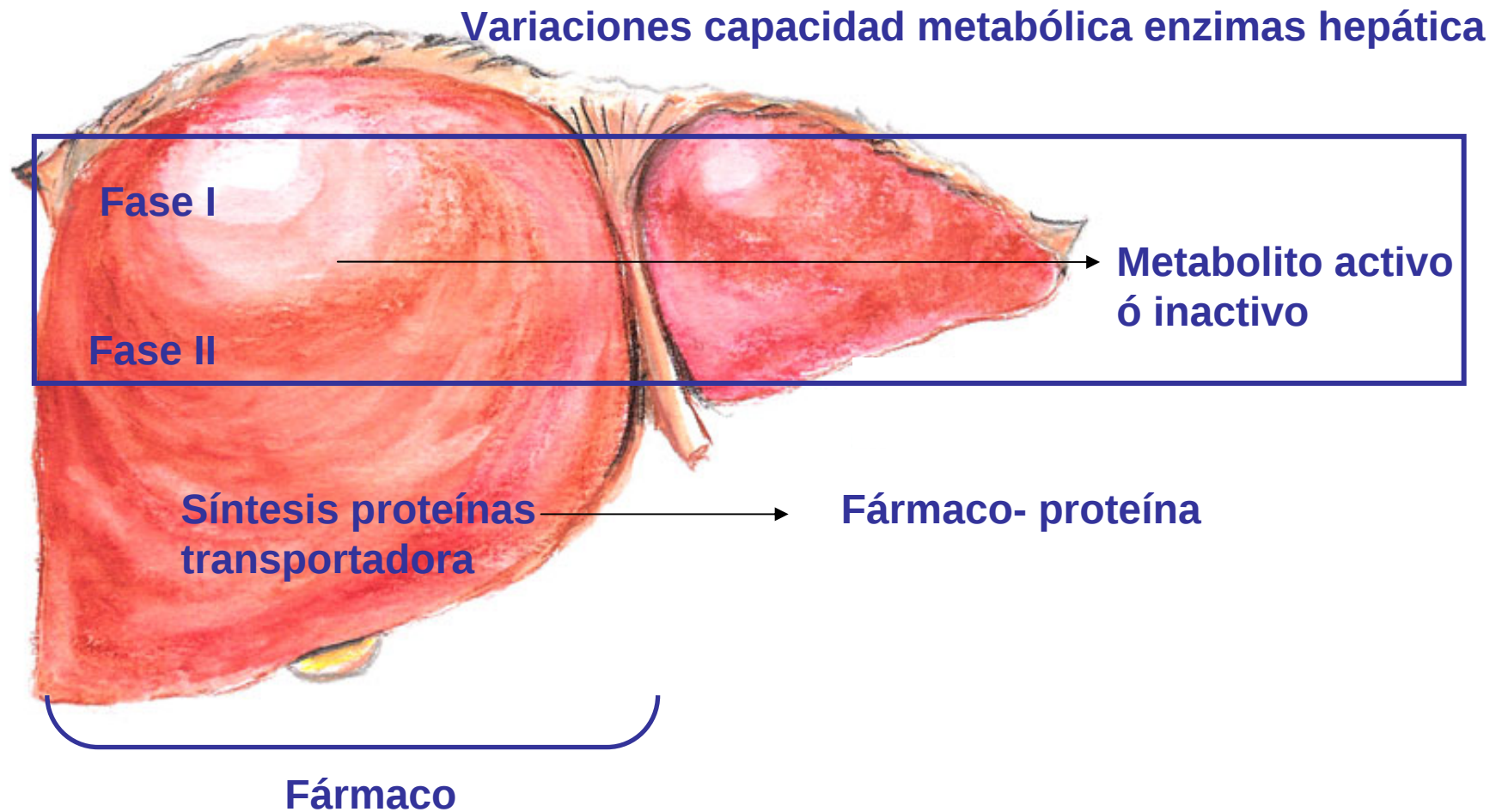
Aclaramiento hepático



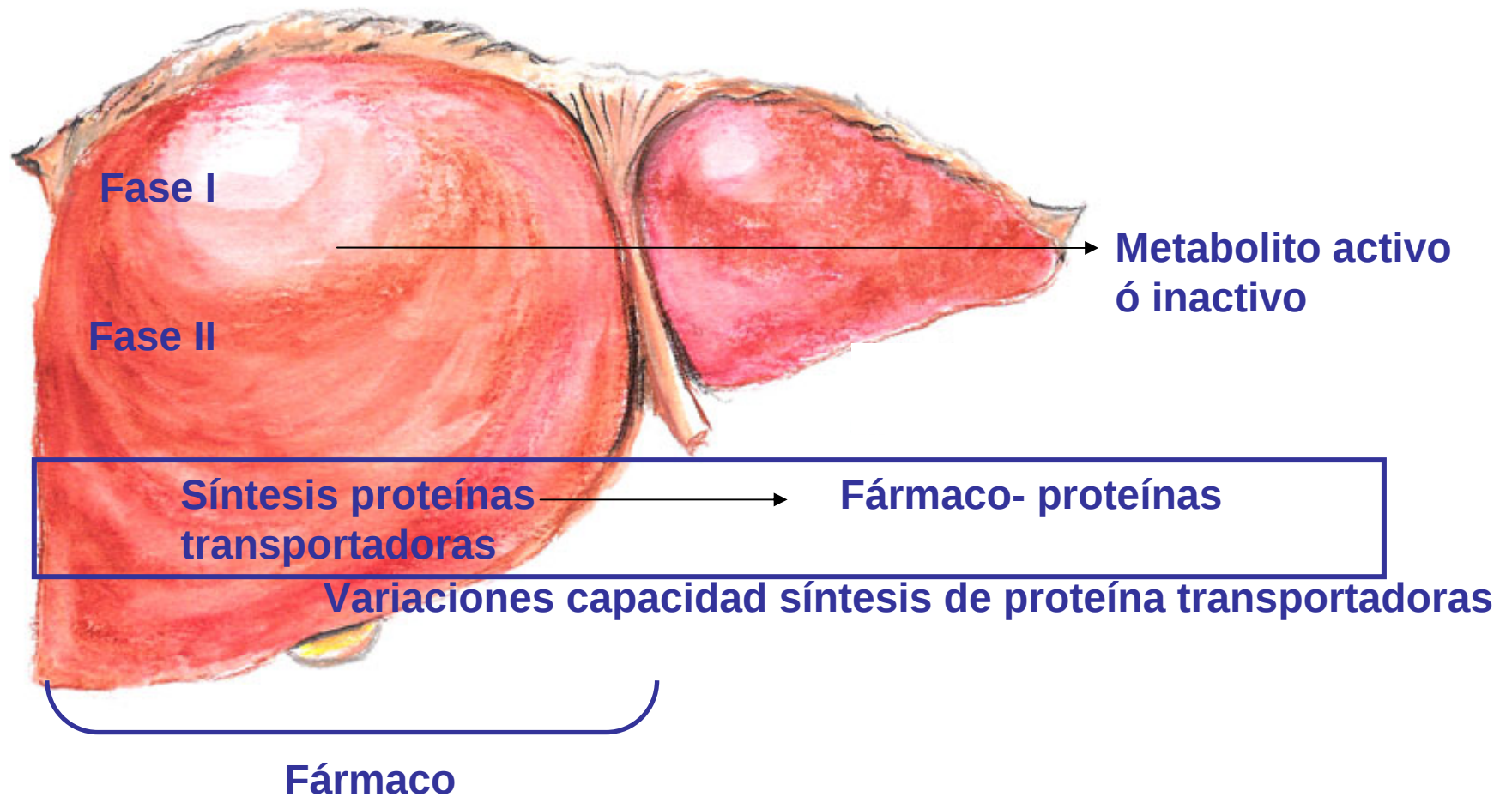
Modificaciones del aclaramiento hepático



Modificaciones del aclaramiento hepático



Modificaciones del aclaramiento hepático



¿Por qué no está automatizado?

1. Dificultad para definir indicador poblacional
2. Una vez tienes el indicador, ¿qué significa?
3. Dificultad de establecer los fármacos y dosis

Indicador poblacional

Indicadores para el diagnóstico de la alteración de la función hepática

1. Sustancias endógenas:
 - Bilirrubina
 - Albúmina
2. Sustancias exógenas de eliminación hepática:
 - Antipirina
 - Verde indocianina
 - Galactosa
3. Fórmulas:
 - Índice Child-Pugh
 - Índice MELD (Model For End Stage Liver Disease)

Indicadores para el diagnóstico de la alteración de la función hepática

1. Sustancias endógenas:

- Bilirrubina
- Alhúmina

Correlación controvertida entre la alteración hepática y la concentración plasmática de fármaco

– ~~Verde indocianina~~

- Galactosa

3. Fórmulas:

- Índice Child-Pugh
- Índice MELD (Model For End Stage Liver Disease)

Consenso FDA y EMEA^{1,2}

Índice de Child- Pugh para identificar a los pacientes susceptibles de ajuste de dosis para fármacos de eliminación hepática

Recomendaciones para realizar ensayos de nuevos medicamentos en función de Child-Pugh

¹ FDA (2003) Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf>

² EMEA (2005) Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/23390>

Clasificación pronóstica de la cirrosis hepática según puntuación de Child -Pugh

Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total (vn = 0.1-1.1mg/dl)	<2	2- 3	>3
Albúmina (vn= 35-50 g/l)	>35	30- 35	<30
Tiempo de protrombina INR	>50 <1,7	30-*50 % 1.8-2.20	<30 % >2.20
Ascitis	No	Fácil de controlar	Difícil de controlar
Encefalopatía (grados)	0	I- II	III- IV
Grupo A: 5- 6 puntos. Buen pronóstico Grupo B: 7- 9 puntos. Pronóstico intermedio Grupo C: 10- 15 puntos. Mal pronóstico			

Pugh RN, Murray- Lyon MI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection o the oesophagus for bledding oesophageal varices
Br J Surg 1973; 60: 646- 649.

Seminario VIII. Incorporación de nuevos elementos en la validación

Clasificación pronóstica de la cirrosis hepática según puntuación de Child -Pugh

Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total (vn = 0.1-1.1mg/dl)	<2	2- 3	>3
Albúmina (vn= 35-50 g/l)	>35	30-35	<30
Tiempo de protrombina INR	>50 <1,7	30-50 % 1.8-2.20	<30 % >2.20
Ascitis	No	Fácil de controlar	Difícil de controlar
Encefalopatía (grados)	0	I- II	III- IV
Grupo A: 5- 6 puntos. Buen pronóstico Grupo B: 7- 9 puntos. Pronóstico intermedio Grupo C: 10- 15 puntos. Mal pronóstico			

Puntuación Child-Pugh analítica

Pugh RN, Murray- Lyon MI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection o the oesophagus for bleeding oesophageal varices
Br J Surg 1973; 60: 646- 649.

Seminario VIII. Incorporación de nuevos elementos en la validación

Puntuación Child-Pugh analítica

Se ha establecido correlación entre las variables analíticas y la capacidad de aclaramiento hepático ^{1,2}

Las variables clínicas tiene mayor valor pronóstico

¹ FDA (2003) Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf>

² EMEA (2005) Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/2339>

Limitaciones del empleo del Child-Pugh analítico:

Variable	Ventajas	Inconvenientes
Bilirrubina total	>3 <7 Enfermedad hepática	Colestasis
Albúmina	Buen marcador	Desnutrición (sin otra variable añadida)
Tiempo de protrombina INR	Buen marcador sin ACO	Sintrom Warfarina
No incluye creatinina		Falsos negativos en CP grado B con síndrome hepato-renal

¿Cómo recomendar fármacos?

WHO:

- medicamentos **contraindicados** en pacientes con insuficiencia hepática ¹

Guías EMEA y FDA nuevos fármacos :

- **recomendaciones** para realizar estudios farmacocinéticos en pacientes con función hepática alterada ^{2,3}

Ficha técnica y fuentes indirectas ^{4,5,6}

¹ 15th WHO Model List of Essential Medicines http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf).

² FDA (2003) Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf>

³ EMEA (2005) Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/2339>

⁴ Roger K. Verbeeck. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol (14 April 2008 / Accepted: 5 August 2008) DOI 10.1007/s00228-008-0553-z

⁵ Micromedex 2008 <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

⁶ Hebert MF (1998) Guide to drug dosage in hepatic disease. In: Holford N (ed) Drug data handbook, 3rd edn. Adis International, Auckland, pp 121–179



SON DURETA
HOSPITAL UNIVERSITARIO

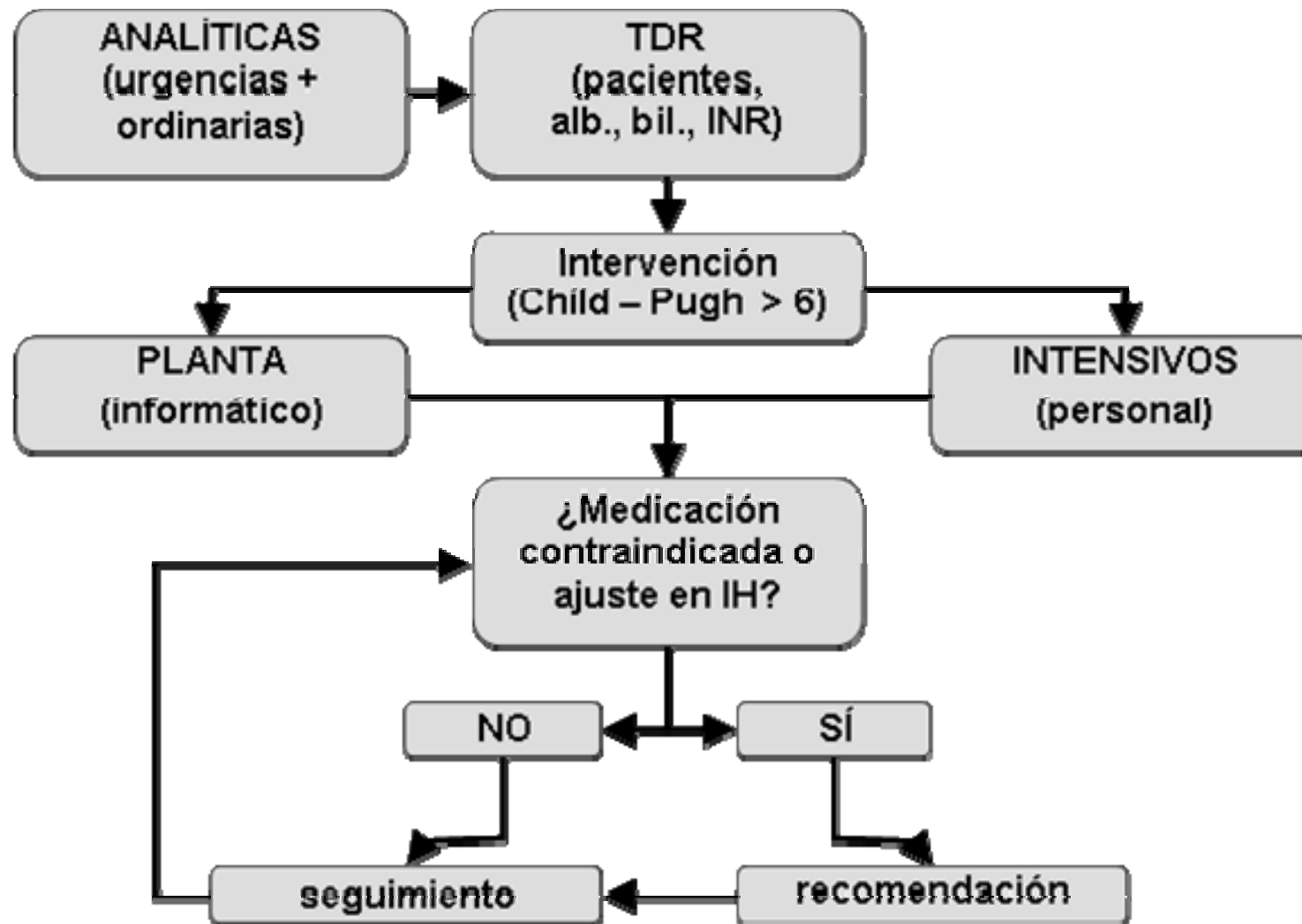
Incorporación de la función hepática a la validación farmacéutica: modelo HUSD

Dra. Icíar Martínez-López. S. Farmacia
Dr. Pedro Ventayol Bosch FAR S. Farmacia
Fernando do Pazo Oubiña R4 S. Farmacia
Leonor Períáñez Párraga R3 S. Farmacia
Dr. Bernardí Barceló Martín S. Análisis Clínicos

Requisitos para la incorporación de la función hepática a la validación farmacéutica

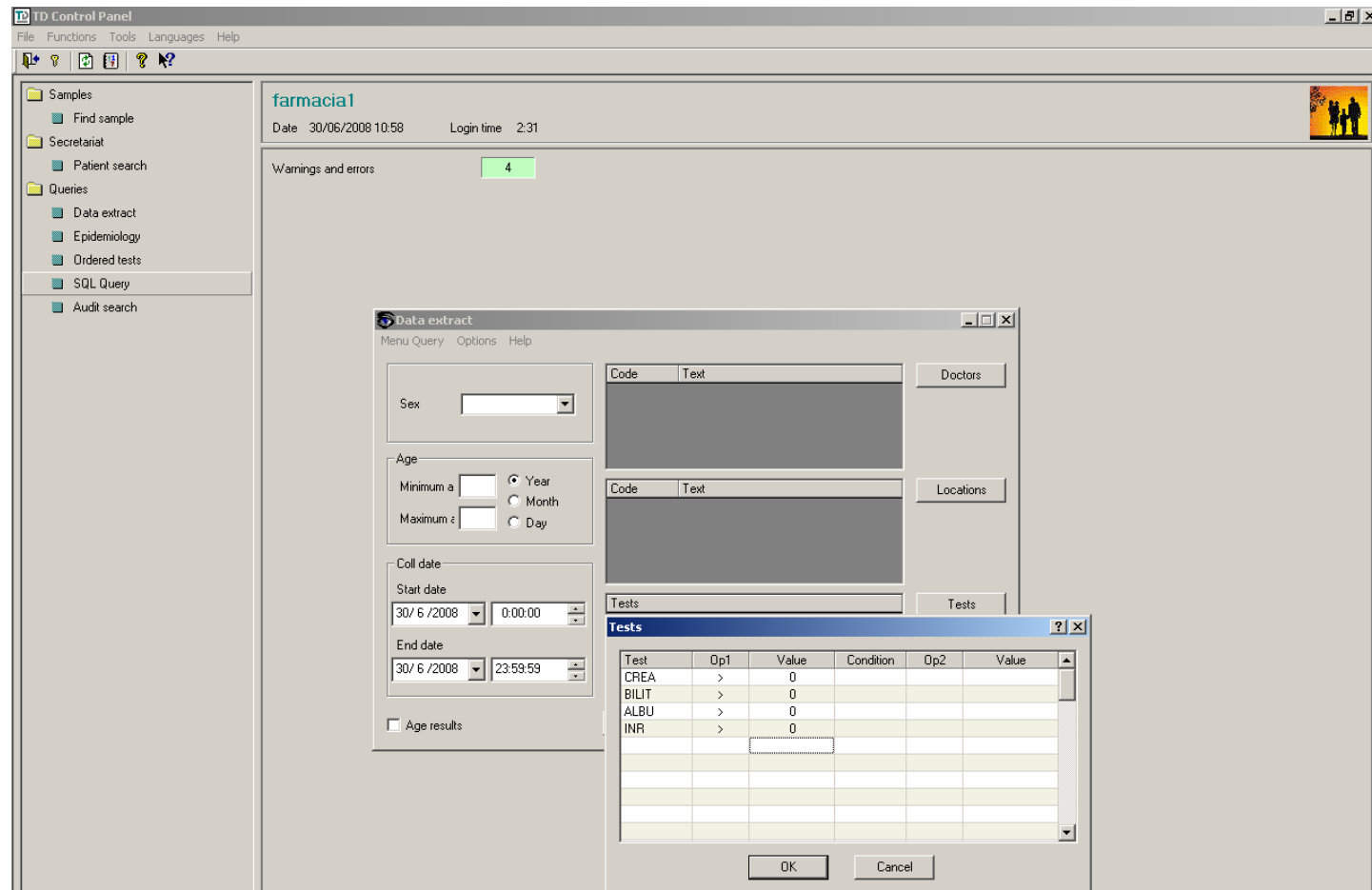
Poblacional
Automática
Proactiva





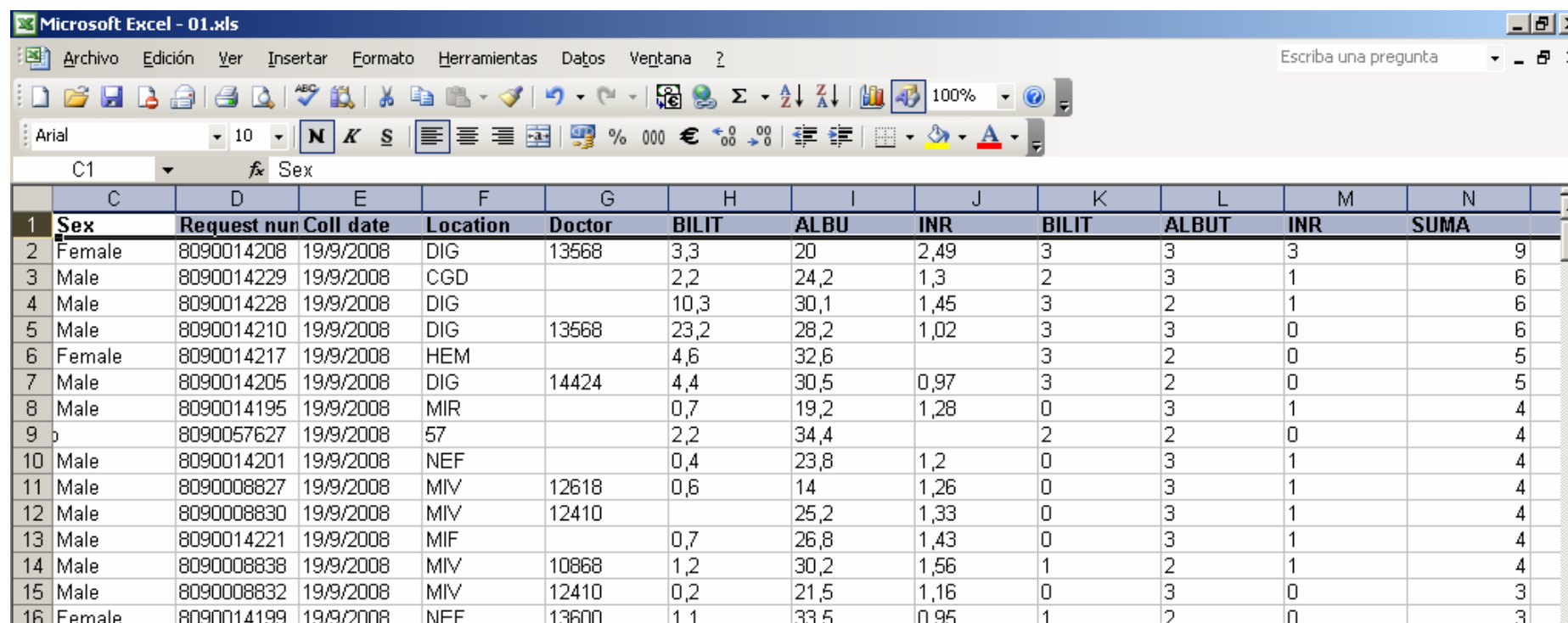
Selección automática de pacientes candidatos

Analítica al ingreso



Cálculo de puntuación Child-Pugh analítica

- Extracción datos analíticos a macro Excel



	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Sex	Request num	Coll date	Location	Doctor	BILIT	ALBU	INR	BILIT	ALBUT	INR	SUMA
2	Female	8090014208	19/9/2008	DIG	13568	3,3	20	2,49	3	3	3	9
3	Male	8090014229	19/9/2008	CGD		2,2	24,2	1,3	2	3	1	6
4	Male	8090014228	19/9/2008	DIG		10,3	30,1	1,45	3	2	1	6
5	Male	8090014210	19/9/2008	DIG	13568	23,2	28,2	1,02	3	3	0	6
6	Female	8090014217	19/9/2008	HEM		4,6	32,6		3	2	0	5
7	Male	8090014205	19/9/2008	DIG	14424	4,4	30,5	0,97	3	2	0	5
8	Male	8090014195	19/9/2008	MIR		0,7	19,2	1,28	0	3	1	4
9		8090057627	19/9/2008	57		2,2	34,4		2	2	0	4
10	Male	8090014201	19/9/2008	NEF		0,4	23,8	1,2	0	3	1	4
11	Male	8090008827	19/9/2008	MIV	12618	0,6	14	1,26	0	3	1	4
12	Male	8090008830	19/9/2008	MIV	12410		25,2	1,33	0	3	1	4
13	Male	8090014221	19/9/2008	MIF		0,7	26,8	1,43	0	3	1	4
14	Male	8090008838	19/9/2008	MIV	10868	1,2	30,2	1,56	1	2	1	4
15	Male	8090008832	19/9/2008	MIV	12410	0,2	21,5	1,16	0	3	0	3
16	Female	8090014199	19/9/2008	NEF	13600	1,1	33,5	0,95	1	2	0	3

Selección de pacientes

Puntuación analítica >6:

Grupo A: 7 puntos

Grupo B: 8-9 puntos

Grupo C: >9 puntos

Incluir creatinina (síndromes hepato-renales)

Seguimiento durante el ingreso

Información al médico

Análisis diario de la prescripción

PrescriWin - [Prescripción Farmacéutica]

Archivo Mantenimientos Prescripción Informes Procesos Especiales Conexión Admisión Ventana Ayuda

CxAd 20/09/2008 10:57:42 (E1)

Prescripción Farmacéutica: Datos del Paciente 19315

Cama: **0 Kg. / 0 cm. / 0 m2** **0 años** **OK:**

U.H.: DIG **G.F.H.:** DIGH **Episodio:** 1081021727 **Médico:** SIN DEFINIR **No Confirmado**

Observaciones Prescripción H. Clínica Nutrición Oncología Alergias **Intervenciones Farmacéuticas** Mensajes H. Prescripción H. Obser

Intervenciones Farmacéuticas

Especialidad (Nemónico)	Dosis	Tipo Dosis	Frec.	Vía Admin.	Desay.	Com.	Merien.	Cena	Ac
---------------------------	-------	------------	-------	------------	--------	------	---------	------	----

Fecha de Intervención: 19/09/2008 18

Tipo Intervención Farmacéutica: ajuste a función hepática

Observaciones IF: ilp;child pugh analitico = 9

P.R.M.: De seguridad cualitativo

Observaciones PRM: a;

FISIOLOGICO 500 ml bolsa
638387 **SODIO CLORURO**

500,00 ml C24 Intravenosa coi 0,00 - 0,00 - 0,00 - 0,00 -
Iperiañez 19/09/2008 18:47:23 [T] #

Seminario VIII. Incorporación de nuevos elementos en la validación

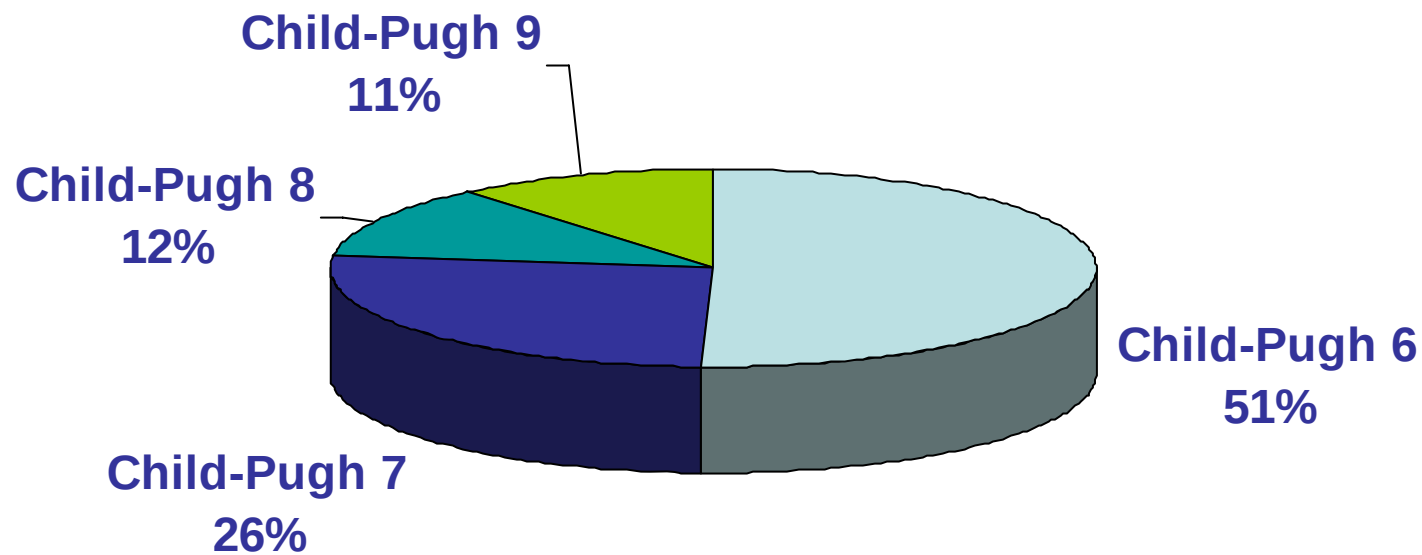
Resultados

1 Julio-20 Octubre:

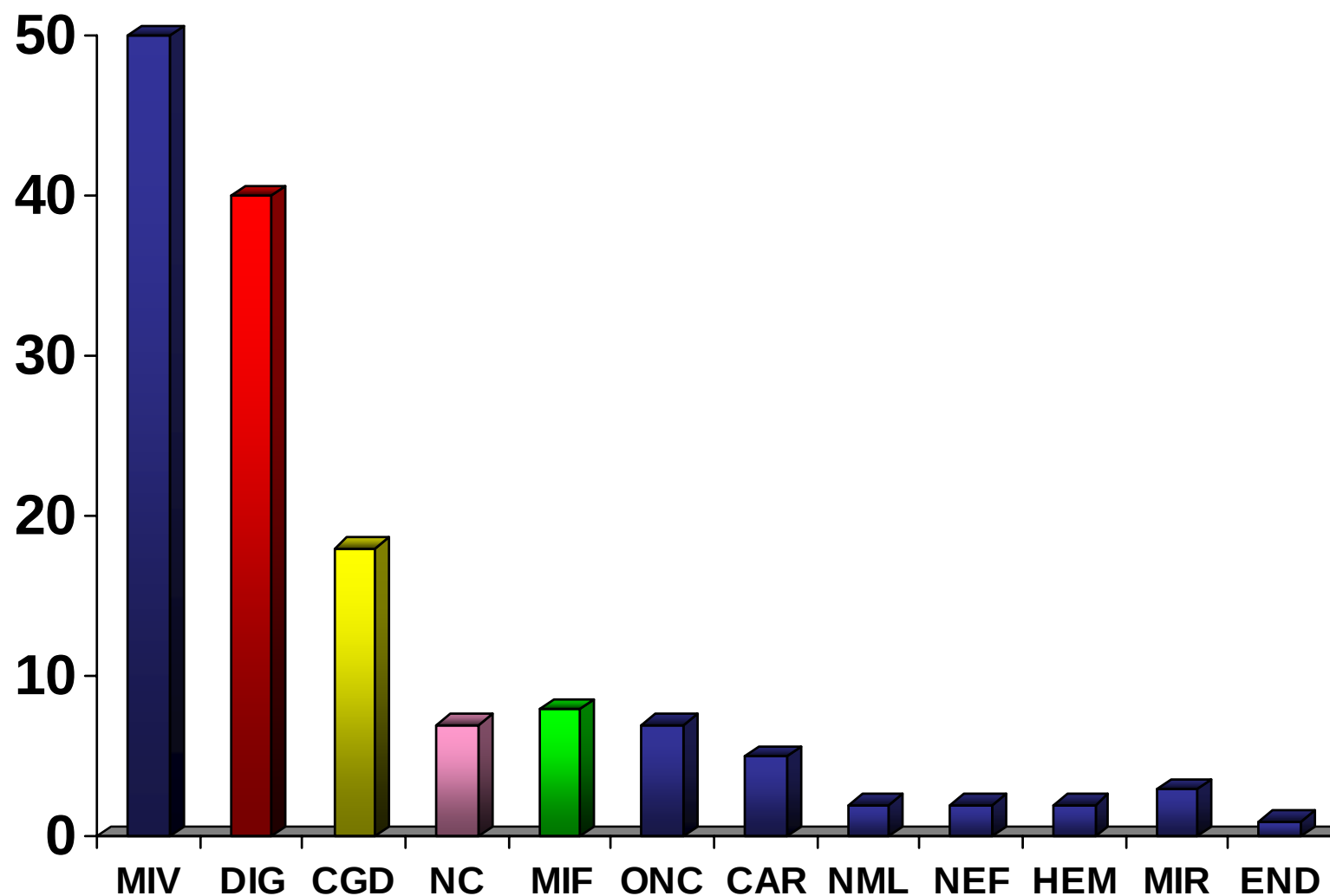
132 pacientes en seguimiento (CP >6)

CP > 6 (sin ACO): valorar ascitis y encefalopatía

Puntuación Child Pugh



Seguimiento de pacientes por Servicios



Intervención. Grado aceptación

132 pacientes en seguimiento

9 recomendaciones cambio/suspensión tratamiento

Clindamicina (3 casos)

Lorazepam

Metamizol

Nitroglicerina parche

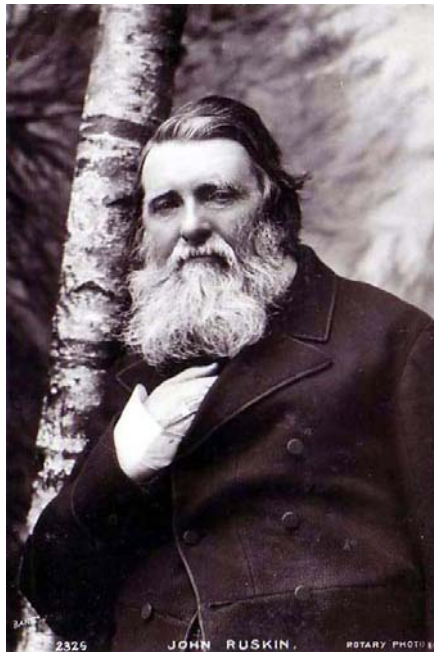
Kaletra

Tigeciclina

Sulfadiazina (contraindicado)

Como conclusión,

“La calidad nunca es un accidente; siempre es el resultado de un esfuerzo de la inteligencia”



John Ruskin (1819-1900) Crítico y escritor británico