

Hepatotoxicidad colestásica asociada al uso de quimioterapia en esquema con lomustina. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Camila Jure B.¹, José Miguel Valera M.^{2,3} y Juan Andrés Madariaga G.^{3,4}

Colestatic hepatotoxicity associated with the use of chemotherapy in scheme with lomustine. Case report and literature review

Drug-induced liver injury (DILI) is a rare entity associated with high morbidity and mortality. It includes a broad spectrum of clinical patterns, from acute hepatitis to cirrhosis. Among the common associated drugs are antimicrobial like anti-TBC, antineoplastic, CNS agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Establishing causality between DILI and a certain drug is a challenge. Some scoring systems have been evaluated, considering RUCAM score as the gold standard. We present the case of a 35-year-old woman with a history of a high-grade glioma treated with surgery and chemotherapy with lomustine, procarbazine and vincristine. She evolved with altered liver tests, predominantly cholestatic pattern, but asymptomatic. Etiologic study negative and abdominal imaging were normal. The liver biopsy was compatible with 40% ductopenia, without inflammatory elements. We consider DILI associated with the use of lomustine, with RUCAM score suggesting. After discontinuing chemotherapy and using ursodeoxycholic acid for the treatment of cholestasis there was an improvement in liver tests. There is limited evidence in the literature regarding hepatotoxicity associated with lomustine, mainly in experimental animal models. Cases of cholestatic hepatotoxicity have been described with the use of other similar nitrosureas. In relation to procarbazine and vincristine, DILI is reported mainly reversible and predominantly with hepatocellular pattern, not consistent with our case. We find it interesting to communicate with review of the literature about it.

Key words: Drug-induced Liver Injury, DILI, Lomustine, Cholestasis.

Resumen

El daño hepático inducido por drogas (DILI) es una entidad poco frecuente, con alta morbimortalidad asociada. Incluye un amplio espectro de patrones clínicos, desde hepatitis aguda a cirrosis. Dentro de los fármacos frecuentemente asociados se encuentran antibióticos como anti-TBC, agentes antineoplásicos, de acción en el SNC y anti-inflamatorios no esteroidales. Establecer una causalidad entre DILI y una determinada droga constituye un desafío. Para ello, se han evaluado diversos sistemas de puntuación, considerándose *gold estándar* el RUCAM *score*. Se presenta el caso de una mujer de 35 años de edad con antecedentes de glioma de alto grado operado y en quimioterapia con lomustina, procarbazona y vincristina. En su evolución presenta alteración de pruebas hepáticas de predominio colestásico de manera asintomática, con estudio etiológico causal negativo e imagenológico normal. La biopsia hepática fue compatible con ductopenia de 40% sin elementos inflamatorios. Se plantea DILI asociado al uso de lomustina con un *score* de RUCAM sugerente, decidiéndose interrumpir sus ciclos de quimioterapia e inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico, presentando mejoría progresiva de pruebas hepáticas. Existe evidencia limitada en la literatura en relación a hepatotoxicidad asociada a este fármaco, principalmente en modelos experimentales, y con el uso de otras nitrosureas similares se han descrito casos de hepatotoxicidad de predominio colestásico. En relación con procarbazona y vincristina existen reportes de DILI principalmente reversible y con patrón de predominio hepatocelular, lo que no es concordante con nuestro caso, por lo cual nos parece de interés comunicarlo con revisión de la literatura al respecto.

Palabras clave: Lesión Hepática Inducida por Drogas, DILI, Lomustina, Colestasia.

¹Residente Medicina Interna. Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

²Unidad de Gastroenterología-Hepatología. Hospital San Juan de Dios, La Serena, Chile.

³Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

⁴Departamento de Anatomía Patológica. Hospital San Pablo, Coquimbo, Chile.

Recibido: 28 de junio 2018

Aceptado: 10 de agosto de 2018

Correspondencia a:

Dr. José Miguel Valera Millas
Balmaceda 916, La Serena, Chile
Tel: (+56) 51-2-2333296
valeramillas@yahoo.com

Caso Clínico

Introducción

La lesión hepática inducida por drogas (DILI) es una entidad poco frecuente, pero asociada a importante morbilidad y mortalidad¹. Alcanza una incidencia anual de 14 a 19 por 100.000 habitantes^{2,3} y es una de las principales causas de falla hepática aguda en EE.UU.⁴. Incluye un amplio espectro de patrones clínicos, como hepatitis aguda, necrosis hepática aguda, injuria colestásica, esteatosis hepática, obstrucción sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa y cirrosis⁵. Basado en el análisis de casos clínicos, se han definido 3 tipos de injuria hepática según la serie evaluada, de acuerdo a la relación entre alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalinas (R-ratio): hepatocelular, colestásica y mixta, con frecuencias de presentación de 48-58%, 20-40% y 12-20% respectivamente⁶⁻⁸.

Uno de los desafíos a la hora de evaluar una alteración del perfil hepático con sospecha de DILI es establecer la causalidad entre los hallazgos patológicos y el uso de una determinada droga. No existe en la actualidad un marcador de hepatotoxicidad que sea confiable y específico para DILI. Esto llevó al desarrollo de un modelo de causalidad para DILI en 1993, el Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)⁹, validado y considerado como el *gold estándar* de diagnóstico, sobre todo en pacientes que han presentado reexposición a una determinada droga¹⁰. Este considera siete aspectos clínicos: tiempo de inicio de la hepatopatía, duración de ésta, factores de riesgo, uso concomitante de drogas, exclusión de otras causas, reportes previos de DILI en la literatura de la droga sospechosa y respuesta a la re-exposición. Cada uno otorga entre -3 y +3 puntos para un *score* final entre -7 y +14, siendo altamente probable > 8 puntos, probable 6-8, posible 3-5, improbable 1-2 y exclusión con 0 punto.

Una actualización reciente de la Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), encargada del estudio y registro de estos casos en EE.UU., los cuantificó prospectivamente en 899 pacientes¹¹, observándose una mayor frecuencia asociada al uso de agentes antimicrobianos (amoxicilina-ácido clavulánico, isoniazida, nitrofurantoína, minociclina, cipro-levofloxacino, azitromicina, trimetopim-sulfametoxazol), cardiovasculares (antiarrítmicos), del sistema nervioso central (carbamazepina, metildopa, clorpromazina), antineoplásicos e inmunomoduladores (temozolamida, talidomida) y anti-inflamatorios no esteroideos.

Estos agentes son capaces de inducir DILI agudo y crónico¹², definido este último como la persistencia de la injuria hepática 6 meses después del diagnóstico y retiro de la droga causal, por lo que su identificación es de vital importancia para evitar progresión del daño hepático a etapas irreversibles.

En el presente trabajo se presenta un caso de hepatotoxicidad que atribuimos al uso de un agente antineoplásico cada vez más utilizado como carcinostático principalmente en neoplasias cerebrales.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, 35 años de edad, con antecedentes de epilepsia desde los 23 años en tratamiento con lamotrigina 300 mg/día y levetiracetam 1.000 mg/día. Colectectomizada, sin historia de consumo de alcohol ni tabaquismo, ni otros antecedentes personales o familiares de interés.

Estudiada por cefalea y hemiparesia braquiocrural izquierda, se le diagnostica y opera en agosto de 2015 de un oligodendroglioma cerebral anaplásico (glioma alto grado, G3 de OMS), de cuatro por seis cm y ubicación frontal derecha en área premotora. Se acuerda con la paciente mantener banda tumoral de 1,5 cm adyacente a área motora para evitar hemiplejía. Se demuestra la presencia de co-delección 1p/19q, lo que refuerza la utilidad de asociar radioterapia (30 sesiones) y quimioterapia (Qt) en 6 ciclos con lomustina 160 mg/m² (día 1, dosis única), procarbazona 100 mg/m² (días 8 a 22, total 14 dosis) y vincristina 2 mg/m² ev (días 8 y 29, total 2 dosis). Inicia primer ciclo el 28 de abril de 2016, recibe segundo ciclo el 1 de julio y tercer ciclo el 15 de septiembre de ese mismo año.

Evoluciona oligosintomática desde junio de 2016, con leve malestar ocasional en hipocondrio derecho, diarrea autolimitada y cefalea. Examen físico sin cambios relevantes.

En exámenes de laboratorio posteriores al inicio de Qt en junio de 2016 presenta leucopenia de 1.900 cél (RAN 524), sin otros hallazgos importantes. En control posterior a 5 semanas de la tercera Qt, en octubre de ese año, se evidencia alteración de pruebas hepáticas, con alza de FA 2v y GGT 10v sobre el valor superior a lo normal (VSN), lo que progresa a los 6 meses a 6v y 16v respectivamente, acompañado de bilirrubinemia normal y GOT-GPT con discreta elevación hasta 2-3v del VSN (Tabla 1). Derivada a nuestra unidad de hepatología ambulatoria, se realiza estudio con ecografía abdominal y resonancia magnética-colangiografía normales, marcadores de autoinmunidad con ANA, anti-músculo liso, anti-LKM1 y anticuerpos anti-mitocondriales negativos, serología virus IgM VHA, IgG e IgM VHE, HBsAg, anti-HBc y anti-VHC negativos; como también IgM de CMV, VHS I y II, VEB y VIH negativos. Niveles de IgG, IgM y ceruloplasmina en rango normal.

Dada la persistencia del patrón colestático descrito en Tabla 1 luego de ocho meses de seguimiento, se realiza biopsia hepática percutánea en junio de 2017, la que muestra tejido hepático de arquitectura conservada con 23 espacios porta evaluables, de los cuales

Tabla 1. Flujiograma de exámenes de laboratorio

	11/03/ 2016	↓ 13/06/ 2016	↓ 05/08/ 2016	↓ 24/10/ 2016	29/11/ 2016	06/03/ 2017	14/06/ 2017	17/08/ 2017	17/10/ 2017	17/01/ 2018
Hematocrito (%)	37	34	30	32	34	33	33	33	33	36
VCM (fl)	78	85	88	88	89	84	82	82	80	80
G. Blancos	4.100	1.900	2.200	2.000	4.300	3.600	4.100	3.800	3.000	3.900
RAN	2.136	524	1.302	1.200	2.360	1.600	2.460	2.231	1.860	1.900
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	227	392	88	97	160	147	126	137	122	160
VHS (mm/h)	18	25	8	31	28	29	11	14	11	14
TP (%)	99	100	100			100	100	120		100
BT/BD (mg/dl)	0,3/-	0,4/0,1	0,5/0,2	0,5/0,1	0,4/-	0,6/-	0,4/-	0,4/-	0,34/0,17	0,7/0,2
FA/GGT (UI/L)	95/18	87/40	88/22	209/335	542/450	638/495	360/359	392/371	249/134	178/132
GOT/GPT (UI/L)	25/24	22/35	45/60	64/130	64/97	88/161	64/69	68/82	26/25	34/30
Creat (mg/dl)		0,6		0,7					0,56	0,6
TSH (mU/L)		2,4		2,9			4,6			4,5
Otros		P. lipídico normal				Albúmina 4.4 g/dl			Albúmina 4.5 g/dl	

*Se indica con ↓ ciclos de quimioterapia. TP = tiempo de protrombina; BT/BD = bilirrubina total/directa; FA = fosfatasas alcalinas; Creat=creatinina.

9 carecen de conducto biliar nativo, sin infiltrado inflamatorio significativo. En aquellos sin conductos biliares se identifica metaplasia de tipo ductal en los hepatocitos de la zona 1. En el resto del tejido

no se observa fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Las tinciones de azul de Prusia, rodamina y PAS fueron negativas. Se concluye tejido hepático con alteraciones compatibles con síndrome ductopénico (Figura 1).

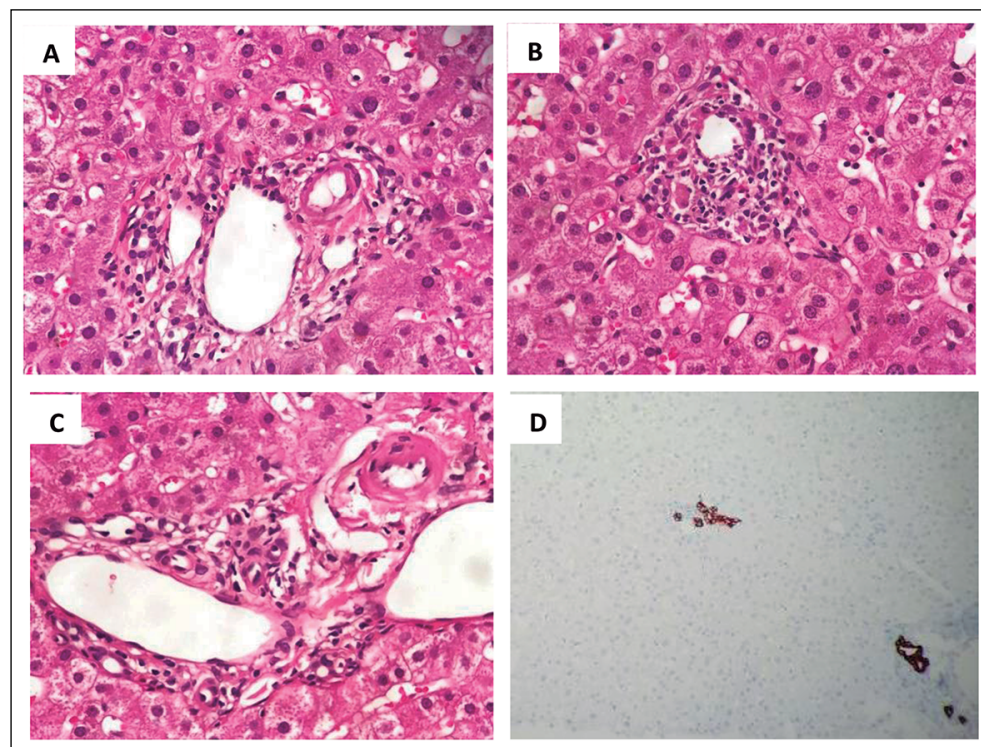


Figura 1. Biopsia hepática percutánea caso clínico. **(A)** Espacio porta con triada portal normal, sin aumento del infiltrado inflamatorio, HE 40x. **(B y C)** Espacios porta con ausencia de conductos, sin infiltrado inflamatorio significativo, HE 40x. **(D)** Con la tinción de citoqueratina 7 se observa en el centro de la imagen metaplasia ductal en los hepatocitos de la zona 1, 4x.

Caso Clínico

Por los antecedentes expuestos, se plantea DILI secundario a uso de lomustina con un índice RUCAM de 7 puntos, que indica una “probable” asociación de la droga descrita con hepatotoxicidad (Tabla 2). Discutido el caso con médico tratante de oncología, luego del tercer ciclo de Qt en paciente asintomática sin evidencia clínica ni imagenológica de progresión o recidiva de la enfermedad, se decide no continuar nuevos ciclos. Dada la persistencia de la colestasia de laboratorio y ductopenia histológica demostrada, se inicia ácido ursodesoxicólico a dosis de 15 mg/

kg/día al noveno mes de iniciado el cuadro. En los controles bioquímicos a los tres y seis meses de iniciado este fármaco, se observa mejoría de parámetros con reducción de FA a 1,5v (178 UI/L) y GGT a 4v (132 UI/L), transaminasas y bilirrubinemia en rango normal, albuminemia y protrombinemia normales (Tabla 1). Actualmente asintomática y estable en relación a lo neurológico, con seguimiento periódico de laboratorio y neuroimágenes sin cambios ni recidiva de su enfermedad de base al momento de desarrollar este artículo.

Tabla 2. RUCAM score

Droga utilizada: _____ ALT inicial: _____ FA inicial: _____ Ratio R = [ALT/LSN] / [FA/LSN]: _____					
El Ratio-R determina si la injuria es hepatocelular (R > 5,0), colestásica (R < 2,0) o mixta (R: 2,0 – 5,0)					
	Patrón hepatocelular		Patrón colestásico o mixto		Evaluación
1. Tiempo de inicio:					
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsecuente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsecuente	Puntaje
Desde el inicio de la droga					
• Sugerente	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-15 días	+2
• Compatible	< 5 o > 90 días	> 15 días	< 5 o > 90 días	> 15 días	+1
Desde el cese de la droga					
• Compatible	≤ 15 días	≤ 15 días	≤ 30 días	≤ 30 días	+1
2. Evolución:	Cambio en ALT entre el valor más elevado y el LSN		Cambio en FA entre el valor más elevado y el LSN		Puntaje
Después de discontinuar la droga:					
• Altamente sugerente	Disminución ≥ 50% en 8 días		No aplica		+3
• Sugerente	Disminución ≥ 50% en 30 días		Disminución ≥ 50% en 180 días		+2
• Compatible	No aplica		Disminución < 50% en 180 días		+1
• No concluyente	No hay información o disminución ≥ 50% después de 30 días		Persistencia o aumento o no hay información		0
• En contra del uso de la droga	Disminución < 50% después de 30 días o Aumento recurrente		No aplica		-2
Si la droga continúa:					
• No concluyente	Todas las situaciones		Todas las situaciones		0
3. Factores de riesgo:					Puntaje
Alcohol o embarazo	Presencia		Presencia		+1
	Ausencia		Ausencia		0
Edad	≥ 55 años		≥ 55 años		+1
	< 55 años		< 55 años		0
4. Droga(s) concomitante(s):					Puntaje
Ninguna o no hay información o droga concomitante incompatible con el tiempo de inicio					0
Droga concomitante sugerente o compatible con el tiempo de inicio					-1
Droga concomitante conocida por su hepatotoxicidad sugerente con el tiempo de inicio					-2
Droga concomitante con clara evidencia de su rol					-3

5. Exclusión de otras causas de daño hepático:			Puntaje
Grupo 1 (6 causas):			
• No concluyente hepatitis viral aguda por VHA (IgM anti-VHA), o	• Todas las causas del Grupo 1 y Grupo 2 descartadas		+2 +
• No concluyente VHB (HBsAg y/o IgM anti-HBc), o	• Las 6 causas del Grupo 1 descartadas		+1
• No concluyente VHC (anti-VHC y/o RNA VHC con historia clínica apropiada)	• Cinco o 4 de las causas del Grupo 1 descartadas		0
• No concluyente obstrucción biliar (en imágenes)	• Menos de 4 causas del Grupo 1 descartadas		-2
• No concluyente alcoholismo (historia de consume excesivo con AST/ALT ≥ 2)	• Alguna causa no asociada a drogas altamente probable		-3
• No concluyente historia reciente de hipotensión, <i>shock</i> o isquemia (dentro de las 2 semanas desde el inicio)			
Grupo 2 (2 categorías de causas):			
• No concluyente complicaciones de enfermedad de base como hepatitis autoinmune, sepsis, hepatitis crónica por virus B o C, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, o			
• No concluyente hallazgos clínicos o serológicos y virológicos de enfermedad aguda por CMV, VEB o VHS			
6. Información previa sobre hepatotoxicidad de la droga:			Puntaje
Reacción descrita en la etiqueta del fármaco			+2
Reacción publicada pero no etiquetada			+1 +
Reacción desconocida			0
7. Respuesta a la readministración:			Puntaje
Positiva	Duplicación de ALT con la droga sola	Duplicación de FA (o bilirrubina) con la droga sola	+3
Compatible	Duplicación de ALT con la droga sospechosa combinada con otra droga que ha sido administrada en el momento en que inició la lesión	Duplicación de FA (o bilirrubina) con la droga sospechosa combinada con otra droga que ha sido administrada en el momento en que inició la lesión	+1 +
Negativo	Aumento de ALT pero menos que el límite superior normal con la droga sola	Aumento de FA (o bilirrubina) pero menos que el límite superior normal con la droga sola	-2
No realizado o no interpretable	Otras situaciones	Otras situaciones	0
Total			7 puntos

*Abreviaciones utilizadas: ALT, alanina aminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; LSN, límite superior del rango de valores normales. *Interpretación de puntaje total: Altamente probable > 8, Probable 6-8, Posible 3-5, Improbable 1-2, Excluido ≤ 0 . *Adaptado de: Danan G and Benichou C. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30. **+** : criterios cumplidos por nuestra paciente.

Discusión

Nos parece de gran interés clínico reportar este caso de una paciente joven con pruebas hepáticas normales, que luego de la tercera sesión de Qt presenta una alteración colestásica persistente, descartándose otras posibles etiologías con exámenes de laboratorio e imágenes de rigor como se describió anteriormente, cuya biopsia hepática muestra una notoria ductopenia

de 40% y los ductos biliares presentes de aspecto normal, sin elementos inflamatorios ni fibrosis en una muestra significativa de parénquima, lo cual aplicando el score de RUCAM (como se detalla en Tabla 2) nos refuerza un probable cuadro de DILI con 7 puntos.

Como se mencionó previamente, diversas drogas se han asociado con el desarrollo de DILI. Si bien la paciente utilizaba levetiracetam y lamotrigina, de potencial hepatotoxicidad como se describe en estu-

Caso Clínico

dio de Chalasani et al¹¹, donde lamotrigina se asoció a 9/899 (1%) casos de DILI con patrón hepatocelular, dos de los cuales tuvieron compromiso cutáneo concomitante incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, es muy improbable en nuestro caso, considerando que la paciente había utilizado estos fármacos durante años, sin reacción adversa y exámenes de laboratorio normales.

Respecto a la ductopenia histológica, debe considerarse que normalmente hasta en 7% de los tractos portales puede haber ausencia de ductos¹², por lo cual se requiere un número adecuado de espacios porta en la biopsia (deseable mayor de 20) por su implicancia diagnóstica y pronóstica para el paciente, lo cual se cumplía en nuestro caso.

Si bien se ha descrito como infrecuente la ductopenia en casos de DILI, Bonkovsky et al¹³, en un estudio prospectivo a 10 años utilizando biopsia hepática, encontró este hallazgo en 7% de los pacientes afectados con DILI (26/363), mayormente asociado al uso de amoxicilina-ácido clavulánico, azitromicina, productos herbarios y en 3 casos a temozolamida, una nitrosurea alquilante de uso oncológico cercana a la usada por nuestra paciente (Lomustina). En el seguimiento destaca que en los 26 casos con ductopenia fue más frecuente el desarrollo de daño hepático crónico colestásico que en los casos con diversos grados de hepatitis sin este hallazgo, falleciendo 5 de ellos y 2 fueron trasplantados, considerándose de valor pronóstico el grado de ductopenia en la biopsia.

En relación a la tríada de fármacos utilizados en el protocolo de Qt de nuestra paciente, se han descrito efectos adversos como depresión medular importante, síntomas gastrointestinales, anorexia, aftas, neurotoxicidad y más tardío toxicidad pulmonar y/o renal, llevando incluso hasta un tercio de casos a la suspensión o retraso de ciclos de Qt. En lo hepatológico, se ha descrito en la literatura al menos un caso de hepatotoxicidad no colestásica asociada a procarbazona en un paciente de 65 años con linfoma no-Hodgkin, que fue reversible al suspender la droga¹⁴. Con el uso de vincristina es muy infrecuente, se han descrito casos aislados de alteración hepatocelular transitoria y un potencial riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva) asociado a otros agentes de radio y Qt¹⁵, que no es la presentación clínico-histológica de nuestro caso.

Por su parte, la lomustina es una nitrosurea alquilante administrada por vía oral comúnmente utilizada en el tratamiento de gliomas de alto grado y glioblastoma¹⁶, siendo de elección en oligoastrocitomas anaplásicos con co-delección 1p/19q¹⁷, tal como nuestro caso. La evidencia que relaciona lomustina con hepatotoxicidad es limitada y principalmente de estudios experimentales, debiendo considerarse que

es parte de una familia de drogas altamente lipofílicas potencialmente hepatotóxicas, que incluyen la ya mencionada temozolamida, como también carmustina y estreptozotocina. En uno de los estudios con lomustina en perros con linfoma¹⁸, 6,1% (11/179) desarrolló hepatotoxicidad en promedio a la semana 11 de tratamiento, la mayoría asintomáticos. Los hallazgos de laboratorio evidenciaron patrón hepático mixto e hiperbilirrubinemia discreta. Los hallazgos anatómopatológicos más frecuentes fueron agregados de células de Kupffer sinusoidales y portales, hepatocitos con cariomegalia, inflamación periportal neutrofílica y linfoplasmática y fibrosis en puente. El riesgo fatal alcanzó a 7/11 animales asociado a dosis acumulativa. En otro estudio en 216 ratas tratadas con lomustina¹⁹ se evidenció hepatotoxicidad con pericolangitis y colestasis intrahepática dosis dependiente, con un patrón bimodal; inicialmente inflamación periportal y luego destrucción subtotal de las células del árbol biliar, similar a una cirrosis biliar.

En humanos, el mayor estudio de efectos adversos a esta tríada de Qt es reciente y retrospectivo²⁰, en 57 pacientes con glioma G.2 y G.3 entre 2005 y 2016, en que se registra un aumento de transaminasas predominio ALT en 65% de los pacientes, siendo en 17% de ellos significativo, con un patrón de daño de tipo hepatocelular, lo que motivó a disminuir o suspender la procarbazona en base a los reportes de causalidad previos, pero no se describen en este estudio casos de colestasia asociada a este protocolo, los autores observaron que el uso concomitante de anticonvulsivantes no aumentó la frecuencia o grado de hepatotoxicidad de éste.

En nuestro caso, el patrón se definió colestásico según R-ratio, e histológicamente fue compatible con ductopenia evidente de 40%. La paciente cursó asintomática y sin reversibilidad bioquímica significativa luego de 9 meses de suspender la droga. El índice RUCAM fue de 7 puntos, de acuerdo a este modelo de causalidad se considera "probable" la asociación entre el uso de la droga descrita y el desarrollo de hepatotoxicidad, aunque no se puede asegurar que se debió solamente a lomustina, o hubo un potencial efecto aditivo en su combinación con los otros dos fármacos de la Qt. Si bien se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas con estas drogas, consideramos que la experiencia con procarbazona es mucho más antigua, de tipo hepatocelular transitoria y reversible; con vincristina muy escasa y asociada a enfermedad veno-oclusiva, en cambio lomustina es de uso más reciente y cada vez más frecuente requiriéndose comunicar los casos asociados con toxicidad hepática atípica como éste, con colestasia ductopénica no descrita previamente en humanos, aunque sí reportado en animales como se señaló.

Respecto del tratamiento, la principal medida es la discontinuación de la droga asociada a DILI. En este caso se decidió suspender los ciclos de Qt ya que su patología neoplásica estaba en remisión. Diversos agentes, incluyendo N-acetilcisteína, silimarina, antioxidantes, s-adenosilmetionina o una combinación de éstos se han utilizado en pacientes con DILI y otras formas de toxicidad hepática. En el caso de colestasia, se ha descrito el uso de ácido ursodesoxicólico con resultados favorables. En un estudio de 15 pacientes con DILI severo secundario a esteroides anabólicos²¹, el uso de corticoides (prednisona pulsos 15-20 mg/kg/día) asociado a ácido ursodesoxicólico (750-1500 mg/día) redujo los niveles de transaminasas y bilirrubina con rangos de seguridad aceptables. Otro estudio en niños con síndrome de ducto biliar evanescente (rara y severa manifestación de ductopenia en DILI) secundario a uso de amoxicilina-ácido clavulánico²², también demostró utilidad el uso de altas dosis de

ácido ursodesoxicólico en la reducción de síntomas y reversibilidad de las alteraciones en el perfil hepático. Esto se debería a su efecto estabilizador de membrana que confiere protección a los hepatocitos y colangiocitos reemplazando las sales biliares citotóxicas y optimizando la función de transportadores en las membranas celulares²³.

En el caso presentado, la paciente ha respondido favorablemente al tratamiento iniciado con ácido ursodesoxicólico desde el punto de vista de laboratorio, logrando una disminución en el seguimiento de sus valores de FA y GGT, procurando la regresión o al menos que no avance el daño demostrada en la histología hepática. Nos parece de utilidad su descripción por no encontrar en la literatura eventos de hepatotoxicidad similar asociados a lomustina en este esquema de Qt, de primera línea en las patologías descritas, con su potencial impacto en el manejo y calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. The Diagnosis and management of idiosyncratic drug induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-6.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
- Bjornsson E, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419-25.
- Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-76.
- Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-59.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
- De Valle MB, AvKlintberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187-95.
- Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
- Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1331-6.
- Chalasani N, Bonkovsky H, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.
- Crawford AR, Lin X-Z, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 1998;28:323-31.
- Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, Odin JA, Russo MW, Navarro VM. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65:1267-77.
- Fesler MJ, Becker-Koepke S, Di Bisceglie AM, Petruska PJ. Procarbazine-induced hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010;30:540.
- Grigorian A, O'Brien C. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2:95-102.
- Cairncross J, Wang M, Jenkins R, Shaw E, Giannini C, Brachman D. Benefit From Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Oligodendrogial Tumors Is Associated With Mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:8,783-90.
- Polivka J, Polivka J, Rohan V, Topolcan O. New treatment paradigm for patients with anaplastic oligodendrogial tumors. *Anticancer Res* 2014;34:1587-94.
- Kristal O, Rassnick K, Gliatto J, Northrup N, Chretien J, Morrison-Collister K, et al. Hepatotoxicity Associated with CCNU (Lomustine) Chemotherapy in Dogs. *J Vet Intern Med* 2004;18:75-80.
- Laquerriere A, Raguenez-Viotte G, Paraire M, Bizzari JP, Paresy M, Fillastre JP, et al. Nitrosoureas lomustine, carmustine and fotemustine induced hepatotoxic perturbations in rats: biochemical, morphological and flow cytometry studies. *Eur J Cancer* 1991;27:630-8.
- Jutras G, Bélanger K, Letarte N,

Caso Clínico

- Adam JP, Roberge D, Lemieux B et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low grade gliomas. *Curr Oncol* 2018;25:e33-9.
21. Wree A, Dechêne A, Herzer K, Hilgard P, Syn W, Gerken G, et al. Steroid and Ursodesoxycholic Acid Combination Therapy in Severe Drug-Induced Liver Injury. *Digestion* 2011;84:54-9.
22. Smith L, Ignacio J, Winesett M. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulánico acid associated intra hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:469-73.
23. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:247-59.