

# Tema de actualidad



## Hepatotoxicidad por agentes quimioterápicos, escala de RUCAM, y su correlación con hiperferritinemia: Una propuesta de estudio

### *Hepatotoxicity due to chemotherapeutic agents and its correlation with hyperferritinemia*

Erwin Castro Muñoz<sup>1</sup>; Noela Castro<sup>2</sup>

1. Departamento Gastroenterología, Clínica Hospital San Agustín, Loja, Ecuador
2. Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Hospital Oncológico Solca-loja

Fecha recepción: 02-02-2021  
Fecha aceptación: 03-03-2021  
Fecha publicación: 20-04-2021

La hepatotoxicidad por drogas tiene una incidencia anual estimada entre 10 y 15 por cada 10.000 a 100.000 personas expuestas a medicamentos recetados. Representa aproximadamente el 10 por ciento de todos los casos de hepatitis aguda, y es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos. DILI (siglas de hepatotoxicidad por drogas en inglés) es también la razón más frecuentemente citada para la retirada de medicamentos del mercado.(1)

A pesar del muy alto consumo de fármacos en la comunidad, la enfermedad hepática inducida por medicamentos es poco frecuente en la población general, pues representa el 1% de los pacientes que han sido hospitalizados con ictericia, y el 1% de quienes han sido atendidos en los servicios de medicina interna, de este

grupo de pacientes, el 40%-50% llevan a la insuficiencia hepática aguda, y luego de 6 meses de evolución de la enfermedad, 1 de cada 10 pacientes requiere trasplante hepático o fallece, y 1 de cada 5 llega a tener enfermedad hepática crónica. (2)

Los factores de riesgo relacionados con el paciente, y comúnmente asociados con las reacciones adversas a nivel de hígado, corresponden a ciertos rasgos genéticos, la edad, el sexo, los trastornos metabólicos, hormonales, consumo de alcohol, consumo simultáneo de otros fármacos, así como la presencia de enfermedades subyacentes. En general, los adultos tienen un mayor riesgo de DILI y las mujeres pueden ser más susceptibles que los hombres. (3)recreational drugs, or non-standardized medical remedies (such as herbal products)

En el otro lado de los factores de riesgo, hay que considerar ciertas características del medicamento como la composición, la dosis, su metabolismo y el consumo previo del mismo, así como el uso concomitante de otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.

E-mail: ecastromcmvr@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-3320-2744

E-mail: noelacastrov@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0002-6076-0162

El tipo de lesión hepática que se produce abarca un amplio espectro de patrones clínicos: hepatitis aguda, hepatitis crónica, colestasis, esteatosis hepática, obstrucción sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa y cirrosis. (4)

Según el tiempo de evolución, pueden ser agudas o crónicas, si es de menos de tres meses se trata de lesión aguda y si es de mayor tiempo estaríamos frente a una lesión crónica.

De este grupo de lesiones, la colestasis representa el principal patrón clínico de DILI, teniendo una mejor tasa de supervivencia general, pero también se asocia a una mayor probabilidad de evolucionar a enfermedad hepática crónica.

Habitualmente, los pacientes mejoran al retirar el medicamento que causa el daño, por lo que otras terapias como la hemodiálisis y el trasplante deben reservarse para pacientes muy seleccionados. (2)

Por otra parte, el mecanismo por el cual los fármacos pueden producir lesión hepática es complejo, y se puede manifestar de dos maneras: la lesión intrínseca o que es predecible y reproducible, y la que lo hace como hepatotoxinas idiosincrásicas, que no es predecible ni reproducible, y no depende de la dosis. En la forma intrínseca lo hace de manera directa o indirecta a través de radicales libres, peroxidación y moléculas electrofílicas, y en el mecanismo idiosincrásico lo hace ya sea por idiosincrasia inmunológica o metabólica. (2)

Un grupo importante de fármacos son los utilizados en la quimioterapia de los tumores malignos, la mayoría de agentes antineoplásicos se metabolizan en el hígado y algunos de ellos son hepatotóxicos, se describen entre ellos a la asparaginasa, carboplatino, citarabina, dacarbacina, hidroxurea, mercaptopurina, metrotexato, nitrosoueras, tioguanina, y algunos inmunomoduladores que se asocian a los tratamientos, como azatioprina, ciclofosfamida, algunos esteroides y sus inhibidores como tamoxifeno.

La quimioterapia indudablemente es útil en el tratamiento anticanceroso; pero como se ha dicho, su uso ocasionalmente puede producir lesiones hepáticas a veces graves que obliga a suspenderlos con los consiguientes conflictos para el paciente y el médico sumándose morbilidad a la ya delicada situación de salud, entre ellas pueden ser esteatosis, esteatohepatitis, hepatitis aguda, síndrome colestásico, insuficiencia hepatocelular, cirrosis. En el caso de algunos fármacos la probabilidad de hepatotoxicidad se considera como definida y se describen entre ellos al tamoxifeno, everolimus y metrotexato, y en otro grupo se encuentran aquellos que se considera como probable la posibilidad de hepatotoxicidad tales como la flutamida, etopósido, imatinib, ipilimumab, oxaliplatino, temozolomida, tioguanina, glatiramer, azatioprina e infliximab. (5)

Se conoce, además, que en el caso de algunos fármacos, como el del metrotexato, la reexposición o la combinación con otros fármacos hepatotóxicos potencian la posibilidad de reacciones adversas, en cuyo caso se deberá valorar el riesgo beneficio para el paciente. (6)

Para el diagnóstico de la lesión hepática, se pueden utilizar pruebas histológicas, bioquímicas y tal vez de imagen. El estudio histopatológico mediante la biopsia es de máxima utilidad y fiabilidad, sin embargo, no siempre es posible por diversas razones: aceptación del paciente, alteraciones en la coagulación... En la práctica clínica, las lesiones hepatotóxicas se clasifican utilizando las pruebas bioquímicas. Entre ellas, las comúnmente utilizadas son las aminotransferasas, estas enzimas intracelulares se liberan cuando se dañan los hepatocitos, las proteínas totales, la albúmina, el tiempo de protrombina, bilirrubinas, GGT, fosfatasa alcalina; también se han utilizado las concentraciones séricas de lipoproteínas, ceruloplasmina, ferritina y alfa-1 antitripsina.

El consenso internacional del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) considera que hay daño hepático cuando las enzimas hepáticas se incrementan en más de dos veces el límite superior normal (LSN). Las lesiones se clasifican en hepatocelular, colestásica o mixta; en concordancia, se establece que hay lesión hepatocelular cuando existe incremento aislado de alanina aminotransferasa (ALT) >2 veces el LSN o una relación, entre ALT/ fosfatasa alcalina (FA) >5. Por otro lado, la ley de Hy considera que existe este tipo de lesión con valores de ALT >3 veces sobre el límite superior normal, lesión colestásica cuando existe un incremento aislado de FA >2 veces a el LSN o una relación <2, y la lesión de tipo mixta cuando se observa ALT y FA >2 veces el LSN y una relación >2, pero <5. (3) recreational drugs, or non-standardized medical remedies (such as herbal products).

Al momento de valorar un hepatograma alterado con sospecha de DILI y establecer la causalidad con determinado fármaco, es un reto aún no resuelto completa y satisfactoriamente pues no existe un biomarcador de hepatotoxicidad confiable y específico. Por esta razón, en el año 1993 se planteó un modelo de causalidad, el Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), validado y considerado como el *gold standard* de diagnóstico, especialmente en pacientes que ya han recibido con anterioridad una determinada droga. (7)

Este modelo considera algunos aspectos clínicos, como tiempo de inicio de la hepatopatía, su duración, factores de riesgo, uso simultáneo de otras drogas y exclusión de otras causas.

Puntaje CIOMS/RUCAM para la valoración de DILI. Se interpreta el resultado así: mayor de 8: de nitivo; 6-8: probable; 3-5 posible; 1-2: poco probable; menor o igual a 0: descartado. Modi cada de: Danan G, et al. 2014.

CIOMS/RUCAM						
Tipo de lesión hepática	Hepatocelular		Valor	Colestásico/mixto		Valor
Criterios cronológicos	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	> 90 días	1
Tiempo de retiro del medicamento al inicio de los síntomas	<15 días	≥15 días	1	≤30 días	≤30 días	1
Curso de la enfermedad	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal			Diferencia entre valor máximo de ALP y límite superior normal		
Al retiro del medicamento	Mejoría >50% en 8 días		3	Mejoría >50% en 180 días		2
	Mejoría >50% en 30 días		2	Mejoría <50% en 180 días		1
	Falta información o no hay mejoría		0	Falta información o no hay mejoría		0
	Empeoramiento o mejoría <50% en 30 días		-1			
Factores de riesgo	Edad (≥55 años)		1	Edad (≥55 años)		1
	Consumo de alcohol		1	Consumo de alcohol o embarazo		1
Terapia concomitante	Ninguno o se desconoce		0	Ninguno o se desconoce		0
	Fármaco con contribución sugestiva		-1	Fármaco con contribución sugestiva		-1
	Hepatotóxica conocida, contribución sugestiva		-2	Hepatotóxica conocida, contribución sugestiva		-2
	Rol probado en el caso		-3	Rol probado en el caso		-3
	No hay información disponible		0	No hay información disponible		0
Exclusión de otras causas no medicamentosas	Descartada		2	Descartada		2
	Posible a no investigada		-2 a 1	Posible a no investigada		-2 a 1
	Otra causa probable		-3	Otra causa probable		-3
Información de hepatotoxicidad previa	Reacción desconocida		0	Reacción desconocida		0
	Publicada pero no etiquetada en el medicamento		1	Publicada pero no etiquetada en el medicamento		1
	Etiquetada en las características del medicamento		2	Etiquetada en las características del medicamento		2
Respuesta a readministración del medicamento	Positiva		3	Positiva		3
	Compatible		1	Compatible		1
	Negativa		-2	Negativa		-2
	No disponible o no interpretable		0	No disponible o no interpretable		0
	Concentraciones en plasma conocidas como tóxicas		3	Concentraciones en plasma conocidas como tóxicas		3
Pruebas de laboratorio validadas con buenos valores predictivos	Positivos		3	Positivos		3
	Negativos		-3	Negativos		-3
	No disponibles o no interpretables		0	No disponibles o no interpretables		0

(2)

Esta escala, RUCAM, basada en los criterios clínicos descritos, propone un sistema de puntuación que clasifica la sospecha en «definitiva o muy probable», «probable», «posible», «poco probable» y «excluidos».

Para utilizar la escala RUCAM, el paso inicial es determinar si el daño es hepatocelular, colestásico o mixto, conforme se estableció en párrafos anteriores en función de la alteración de las enzimas hepáticas al inicio de la enfermedad, no hace referencia a las características clínicas o histopatológicas.

Por otro lado, observaciones clínicas y de laboratorio en los pacientes oncológicos en tratamiento con múltiples

fármacos quimioterápicos nos han mostrado elevación de la ferritina sérica, esta es una proteína de almacenamiento de hierro intracelular y un marcador de las reservas de hierro, pero también es considerada un reactante de fase aguda, como la velocidad de sedimentación o proteína C reactiva, y se puede liberar en los hepatocitos dañados. De manera frecuente, unos valores elevados de ferritina nos informan de una sobrecarga de hierro, y, a la luz de lo indicado, puede también indicar otros trastornos inflamatorios, síndrome metabólico, enfermedades del hígado, lesiones por abuso de alcohol, enfermedades hepáticas, enfermedades malignas. (Fuente:, 2015)

Una hiperferritinemia asociada a una saturación de transferrina normal, por lo general excluye la sobrecarga de hierro y sugiere una causa reactiva. (8)

La población oncológica es muy alta y creciente, es un problema sanitario de primer orden, después de las enfermedades cardiovasculares, es la segunda causa de muerte en los países desarrollados. La incidencia actual se sitúa alrededor de 300 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Las estadísticas nos muestran algunos datos referenciales sobre los tumores más frecuentes, así, en los hombres, los cánceres más comunes son pulmón, intestino grueso, vejiga y próstata. En mujeres son el de mama, intestino grueso, estómago, y ginecológicos (útero, cuello uterino y ovario).

Un gran porcentaje de los pacientes con estos tumores reciben algún tipo de quimioterapia, en la literatura médica se conoce de un gran grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, y algunos de ellos se han relacionado con la posibilidad de producir lesión hepática.

La probabilidad de ocurrir daño hepático por la quimioterapia en un paciente oncológico se puede convertir en un drama más para el paciente y un reto difícil de sortear para el médico, por lo que se propone valorar y diagnosticar tempranamente el posible daño hepático utilizando criterios clínicos y de laboratorio, proponiendo aplicar los criterios de RUCAM y la cuantificación de la ferritina sérica. En un grupo seleccionado de pacientes oncológicos que no esten cursando otros procesos inflamatorios agudos en hígado u otros órganos. ■

### Bibliografía

1. Kowler LF, Pratihast AK, del Arco APO, Larson AM, Braun C, Herold M. Aiming for sustainability and scalability: Community engagement in forest payment schemes. *Forests*. 2020;11(4):1-19.
2. Morales LM, Vélez NL, Germán Muñoz OM. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. *Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern*. 2016;36-47. Available from: <http://www.gastrocol.com/file/Revista/v31n1a06.pdf>
3. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clínica Med Fam*. 2010;3(3):177-91.
4. Jure B C, Valera M JM, Madariaga G JA. Hepatotoxicidad colestásica asociada al uso de quimioterapia en esquema con lomustina: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gastroenterol latinoam*. 2018;29:147-54.
5. Cano P. A, Cifuentes P. L, Amariles P. Liver toxicity caused by medicines: Structured review. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(4):337-48.
6. Otero RM. Hepatotoxicidad por fármacos. (60).
7. Arquitecto H, Ferrol M, Coruña L, Anestesiología S De, Universidad DS, Unidad DS, et al. Validación del índice de Lattinen para la evaluación del paciente con dolor crónico. 2012;19(4):181-8.
8. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ [Internet]*. 2015;351. Available from: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h3692>

#### Como citar el presente artículo:

Castro E, Castro N. Hepatotoxicidad por agentes quimioterápicos, escala de RUCAM, y su correlación con hiperferritinemia: Una propuesta de estudio. *Indexia*. Abril 2021.