

Hepatitis colestásica inducida por flutamida. Presentación de un caso

Cholestatic hepatitis induced by flutamida. Presentation of a case

Fernando García del Risco, MD,¹ Juan Manuel Camargo, MD,² Harold España Arrieta, MD.³

¹ Médico Gastroenterólogo, Profesor Asociado IV, Jefe Sección Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

² Médico Internista, Universidad de Cartagena, Internista sala de urgencias, Hospital Universitario de Cartagena. Cartagena, Colombia.

³ Médico Residente Nivel II de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Fecha recibido: 03-08-09
Fecha aceptado: 21-10-09

Resumen

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo, utilizado como terapia a largo plazo para el cáncer de próstata. Entre los efectos secundarios se incluye toxicidad hepática, la cual es muy rara vez reportada. Se presenta el caso de un adulto de 71 años con cáncer de próstata que desarrolla episodio de hepatitis colestásica durante tratamiento con flutamida. Luego de suspender la flutamida el paciente recupera progresivamente su función hepática, pero presenta recurrencia más severa al reiniciar la droga.

No se justifica el reinicio del tratamiento luego de un primer episodio de hepatitis tóxica y es necesario tener en cuenta la toxicidad hepática del fármaco, cuando se decide indicarlo como tratamiento.

Palabras clave

Flutamida, hepatotoxicidad, hepatitis colestásica, cáncer de próstata.

Abstract

Flutamide is a nonsteroidal antiandrogen, used like therapy a long term for the prostate cancer. Between the indirect effects the hepatic toxicity is included, which is very rarely reported. The case of an adult of 71 years old with prostate cancer appears that develops episode of cholestatic hepatitis during treatment with flutamide. After to suspend flutamide the patient it recovers progressively his hepatic function, but he presented a recurrence more severely upon reintroduction of the drug.

The resumption of the treatment after a first episode of toxic hepatitis is not justified and is necessary to consider the hepatic toxicity of the drug, when it is decided to indicate it like treatment.

Key words

Flutamide, hepatotoxicity, cholestatic hepatitis, prostate cancer.

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad por medicamentos se encuentra entre el 2 y 5% de los casos que se hospitalizan por ictericia, y hasta en el 40% de los adultos mayores de 50 años que se presentan con hepatitis; Sgro y colaboradores encontraron una incidencia anual de 13,9 casos por 100.000 habitantes y representa la principal causa de falla hepática fulminante, siendo ocasionada por una serie de medicamentos, entre las que se encuentra la flutamida (1, 2).

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo indicado en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado (7), en el hirsutismo (3, 4) y en la hiperplasia prostática benigna (4-6). Ejerce su efecto a través de su metabolito activo, la 2-Hidroxiflutamida, que por un lado inhibe competitivamente la captación de andrógenos y/o la unión de estos a sus tejidos diana, y por otro lado inhibe la liberación de gonadotropina por la hipófisis (3, 8, 9). Luego de su administración es bien absorbida y aparece en la circulación casi exclusivamente en su forma activa, alcanzando sus niveles

máximos en 2 a 4 horas, con una vida media de 5 a 6 horas; es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina (9).

A pesar de ser la flutamida un medicamento seguro y bien tolerado, no está exenta efectos adversos y de estos los más frecuentes (>10%) son:

- Endocrinológicos y metabólicos: ginecomastia, galactorrea (9-42%), impotencia, disminución del libido.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos (11-12%), diarrea.
- Hepáticos: Ligeros incrementos de transaminasas (principalmente GPT) y de la láctico-deshidrogenasa (LDH).

En menor proporción (1-%):

- Cardiovasculares: hipertensión arterial (1%)
- Hematológicos: anemia (6%), leucopenia (3%), trombocitopenia (1%)
- Neuromusculares: debilidad muscular (1%).

Y en muy baja proporción (< 1%) puede producir neumonitis por hipersensibilidad, embolismo pulmonar, ictericia, hepatitis y falla hepática.

De todos los anteriores la toxicidad hepática es el efecto indeseable más grave, que además de ser muy raro, en muy escasas ocasiones es reportado (5). En 1992, Gómez y cols reportaron 4 casos entre 1.091 pacientes tratados, mientras que Prattichizzo (1994) hizo el reporte de un caso entre 200 pacientes (8).

Entre las manifestaciones clínicas y los cambios bioquímicos evidenciados en el daño hepático inducido por flutamida se incluyen:

- Elevación asintomática de transaminasas (11).
- Hepatitis tóxica con ictericia, ascitis, hipoalbuminemia y encefalopatía hepática, la cual puede ser fatal (3, 11).
- Hepatitis colestásica con marcada elevación de fosfatasa alcalina y GGT (12).

Existe un periodo de latencia o tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco hasta la aparición del cuadro clínico, que varía entre 12 días y 52 semanas. A pesar de que en la mayoría de los casos se observa una completa recuperación tras el retiro del medicamento (en periodo de semanas a meses), habrá casos que evolucionarán hacia falla hepática, encefalopatía hepática e incluso la muerte (5, 6, 12, 13).

En este artículo se presentará el caso de un paciente con adenocarcinoma de próstata, quien desarrolla hepatotoxicidad secundaria a flutamida.

Presentación del caso

Hombre de 71 años de edad, de ocupación periodista, quien consulta por presentar ictericia. Tiene antecedente de hipertensión arterial en tratamiento no farmacológico.

En diciembre de 1999 se le diagnosticó adenocarcinoma de próstata bien diferenciado, estadio Gleason II. En esa ocasión recibió tratamiento con goserelina (un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas -GnRH-) de manera continua por un periodo de 6 meses, que luego es sustituido por acetato de ciproterona (antiandrógeno esteroideo), y se obtuvo un descenso en el nivel sérico del antígeno prostático específico (PSA) sin lograr su normalización; lo anterior fue motivo para agregar flutamida (antiandrógeno no esteroideo). Se continúa la combinación durante 4 meses, con posterior suspensión de la ciproterona y siguiendo monoterapia con flutamida.

El paciente se mantuvo asintomático de su afección prostática; refiere que ingiere alcohol en moderada cantidad y cuando cumplía 2 años de tratamiento con flutamida fue hospitalizado por cuadro respiratorio (marzo del 2003). Durante su estancia hospitalaria desarrolla ictericia y elevación de transaminasas, es valorado por el servicio de gastroenterología que solicita marcadores virales y pruebas autoinmunes (anticuerpos antinucleares y anticuerpo anti-músculo liso), que fueron negativos; se establece la relación causal del cuadro clínico con la flutamida, entonces se suspende el fármaco (tras aproximadamente 730 días de tratamiento). Con la suspensión se inicia un descenso gradual en las pruebas hepáticas, hasta su nivel normal (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de paraclínicos durante primera hospitalización.

	23-01-2003	25-03-2003	28-03-2003	3-08-2003
Hemoglobina (gr%)	11,0			
Hematocrito (%)	33			
Glucemia (mg/dl)				81
GOT (UI/L)	24	542	213	61
GPT (UI/L)	50	220	117	39
Relación GPT/GOT	2,08*	0,40	0,55	0,64
Bilirrubina total (mg/dl)		13,7	3,48	0,63
Bilirrubina directa (mg/dl)		8,9	1,55	0,21
Bilirrubina indirecta (mg/dl)		4,8	1,63	0,42
Fosfatasa alcalina (UI/L)		208		142
LDH (UI/L)		305		

*Nótese relación GPT/GOT >1, lo que puede indicar lesión hepática preexistente.

GOT: transaminasa glutámico oxaloacética; GPT: transaminasa pirúvico oxaloacética; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Al paciente se le ofrece como terapia a largo plazo la orquiectomía, decidida luego de Junta médico-quirúrgica; es dado de alta y continúa con controles esporádicos de antígeno prostático específico, que nuevamente tiende a incre-

mentar, por lo que el médico tratante reinicia flutamida en el año 2005, con la precaución de realizar previamente pruebas de función hepática que fueron reportadas como normales.

En septiembre del año 2005, cuando cumplía 7 semanas del reinicio de la flutamida, el paciente presenta astenia, adinamia, ictericia y disminución del apetito. Es nuevamente hospitalizado, continúa seguimiento por el servicio de urología, se le realizan pruebas hepáticas que se encuentran elevadas y nos es remitido nuevamente al Servicio de Gastroenterología. El examen físico reveló ictericia generalizada, arañas vasculares en tórax superior, no se evidenció dolor abdominal o visceromegalias, tampoco la presencia de eritema palmar o datos de encefalopatía. Las pruebas de laboratorio mostraron elevación de transaminasas, bilirrubinas y tiempo de protrombina en mayor proporción con respecto a hospitalización anterior (tabla 2). En la ecografía abdominal se observó aumento de la ecogenicidad hepática y la TAC abdominal reportó esplenomegalia leve e hígado pequeño. De acuerdo con estos hallazgos se decidió investigar la presencia de várices esofágicas y gástricas, entonces se realiza una esofagogastroduodenoscopia, que fue normal. Durante la hospitalización recibe tratamiento con ácido ursodesoxicólico 300 mg por vía oral cada 8 horas, vitamina K 10 mg intravenoso en una dosis diaria y dieta baja en grasas. Evolucionó en sala general hacia la mejoría clínica con disminución de las pruebas hepáticas y es dado de alta. El paciente fallece un año después (2006), debido a complicaciones por falla hepática.

DISCUSIÓN

Entre las opciones terapéuticas actuales disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata a largo plazo se encuen-

tran la orquiectomía bilateral y el uso de Dietilestilbestrol (DES), este último con efectos secundarios cardiovasculares graves (vg. trombosis) e impotencia; sin embargo, existen otras alternativas de manejo con mejor perfil de seguridad e incluso con similares resultados terapéuticos al DES como los análogos de la LH-RH, la aminoglutetimida, los antiandrogénos esteroideos y no esteroideos, incluidos en este último la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida (14).

La flutamida es usada en el tratamiento del cáncer de próstata a partir del año 1980 y desde entonces la incidencia de su hepatotoxicidad ha sido comunicada en varias oportunidades (5, 15), pero en nuestro medio son pocos los casos reportados de esta situación clínica y se desconoce su prevalencia. Wysowsky y colaboradores (1996) publicaron dos estudios, donde notificaron una incidencia de 3 casos por 10.000 pacientes por año (11, 12). Posteriormente, Rosenthal (1996) y Cetin (1999) encontraron incidencias de 6% y 9% respectivamente (16, 17). El problema de estos estudios es el subregistro de casos (5).

En los casos de toxicidad hepática asociada a medicamentos, el diagnóstico se basa en poder establecer la relación causal entre el tratamiento con el fármaco sospechoso y la aparición de los signos de hepatotoxicidad, y generalmente tras la suspensión del fármaco se obtendrá mejoría clínica. Inicialmente es de importancia diagnóstica la exclusión de otras causas posibles de hepatotoxicidad. En nuestro caso existió claramente esta relación causal, pues el paciente en una primera oportunidad recibió la flutamida durante dos años y presentó un primer episodio de hepatitis colestásica, que tras el retiro del medicamento mejoró; sin embargo, este se reinicia y entonces se desencadena un nuevo episodio de hepatitis colestásica, más intensa, que obliga a la hospitalización, con recuperación clínica al suspender el fármaco en mención.

Tabla 2. Resultados de paraclínicos durante segunda hospitalización.

	20-09-05	30-09-05	1-10-05	4-10-05	6-10-05	10-10-05
Hemoglobina	-	12,6	12,4	-	-	11,0
Hematocrito	-	12,4	37,2	-	-	33
Glucemia	-	99	-	-	-	128
GOT	1565	1115	558	415	350	295
GPT	837	583	350	269	215	175
BT	13,7	24,5	-	22,8	22,3	20,2
BD	7,1	15,9	-	10,5	13,2	13,8
BI	6,6	8,6	-	12,3	9,1	6,4
TP	-	14,2	14,2	16,0	16,0	15,5
TPT	-	30,9	36,9	38	28	36,5

GOT: Glutámico-oxalato transferasa; GPT: Glutámico-piruvato transferasa; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina.

No es reconocida la goserelina como un fármaco hepatotóxico, de hecho nuestro paciente lo recibió sin otro tratamiento asociado y no presentó datos de disfunción hepática durante su uso. Se han reportado casos de hepatotoxicidad durante el tratamiento combinado de flutamida con ciproterona; sin embargo, en este paciente la disfunción hepática se presentó después de un tiempo considerable de la suspensión de este último. El alcohol pudo ser un coadyuvante en el primer episodio de hepatitis colestásica, no así en el evento más reciente donde no existió medicación concomitante (22, 23).

La hepatotoxicidad por un fármaco puede darse por varios mecanismos, y uno de ellos es la toxicidad directa en la cual el aumento de la dosis del fármaco induce lesión hepática y puede ser una reacción predecible; por otro lado, existe la toxicidad del tipo idiosincrática en la que con dosis habituales el fármaco produce de manera impredecible el daño (18, 19). Este último tipo de reacción se puede dar por hipersensibilidad al fármaco o por formación de metabolitos hepatotóxicos (idiosincrasia por metabolitos) (24), mecanismo que parece corresponder al observado con la flutamida, teniendo en cuenta que no es posible evidenciar datos de toxicidad directa o de hipersensibilidad (fiebre, rash o eosinofilia a las dosis habitualmente indicadas (20, 21).

Se ha encontrado mayor afección hepática en pacientes con antecedentes de hepatitis crónica por virus de hepatitis C y B (20) e igualmente en pacientes cuya relación ALT/AST (GPT/GOT) es >1 (tabla 1), lo cual sugiere que la flutamida podría exacerbar una disfunción hepática preexistente, aun siendo esta latente o leve. En algunos casos reportados en la literatura, la esteatosis hepática es la causa de disfunción hepatocelular previa y por lo tanto es un punto a tener en cuenta previo al inicio del medicamento en cualquier paciente (22, 23).

La severidad de la toxicidad es oscilante desde estados subclínicos con hipertransaminemia leve, hasta falla hepática grave. Se describen casos de patrón colestásico, hepatocelular y/o mixto. La patología no muestra un patrón habitual, se puede encontrar necrosis de hepatocitos difusa y severa, colestasis e inflamación, o incluso necrosis focal hepática (10). En nuestro caso, desafortunadamente, el paciente tuvo un desenlace fatal, asociado a complicaciones por hepatopatía crónica.

CONCLUSIÓN

La hepatotoxicidad por flutamida exige ser considerada al iniciarla en todo paciente y, por lo tanto, es imperiosa la necesidad de realizar controles periódicos para su temprana detección, y de ser detectada la conducta debe ser la suspensión inmediata del fármaco. Se propone la evaluación cada quince días con pruebas de función hepática durante los

dos primeros meses de tratamiento y luego mensualmente durante los siguientes cuatro meses. En ningún caso se justifica reiniciar la flutamida en un paciente con antecedente de toxicidad hepática por este fármaco.

REFERENCIAS

1. Bloomer JR, Goodman ZD, Ishak KG. Drug-induced liver injury pathology. In: clinical and pathological correlations in liver disease: Approaching the next millennium; American Association for the Study of Liver Diseases. Postgraduate Course; 1998: 236-239.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-459.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Suárez F, Montero JL, Fraga E, y col. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. *Lancet* 1999; 353: 983.
4. Azziz, R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995-998.
5. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, Sánchez-Martínez H, Fernández MC, Ferrer T, y col. Hepatotoxicidad por flutamida: análisis retrospectivo de una serie. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 424-427.
6. Lee HW, Chung JP, Lee KS, Kim KC, Lee KS, Chon CY, et al. A case of Flutamide-Induced Acute Cholestatic Hepatitis. *Yonsei Med J* 1996; 37(3): 225-229.
7. Caballería E, Aragón JV, Sanchis A. Hepatotoxicidad por flutamida. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 434-438.
8. Takashima E, Iguchi K, Usui S, Yamamoto H, Hirano K. Metabolite Profiles of Flutamide in Serum from Patients with Flutamide-Induced Hepatic Dysfunction. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(10): 1455-1460.
9. Brodgen RN, Clissold SP. Flutamide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991; 1: 104.
10. Gomez JL, Dupont A, Cusan L, Tremblay M, Suburu R, Lemay M, et al. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients. *Am J Med* 1992; 92: 465-470.
11. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155: 209-214.
12. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993; 118: 860-864.
13. Fernández CM, Morano LE, Montes J, Fachal C. Fallo hepático fulminante con evolución fatal inducido por flutamida. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 237-238.
14. Robson M, Dawson N. How is androgen-dependent metastatic prostate cancer best treated? *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 727-738.
15. Labrie F. Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide. *Cancer* 1993; 72(supl. 12): 3816-3824.

16. Cetin M, Demirci D, Unal A, Altinbaş M, Güven M, Unlühizarci K. Frequency of flutamide induced hepatotoxicity in patients with prostate carcinoma. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 137-140.
17. Rosenthal SA, Linstadt DE, Leibenhaut MH, Andras EJ, Brooks CP, Stickney DR, et al. Flutamide associated liver toxicity during treatment with total androgen suppression and radiation therapy for prostate cancer. *Radiology* 1996; 199: 451-455.
18. Knowles SR, Utrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356: 1587-1591.
19. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-739.
20. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-274.
21. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Supl 2): S44-S48.
22. Pu YS, Liu CM, Kao JH, Chen J, Lai MK. Antiandrogen hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Eur Urol* 1999; 36: 293-297.
23. Dourakis SP, Alexopoulou AA, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatitis after flutamide treatment. *J Hepatol* 1994; 20 (3): 350-3.
24. Aizawa Y, Ikemoto I, Kishimoto K, Wada T, Yamazaki H, Ohishi Y, Kiyota H, et al. Flutamide-induced hepatic dysfunction in relation to steady-state plasma concentrations of flutamide and its metabolites. *Mol Cell Biochem* 2003; 252(1-2): 149-156.