



HEPATITIS AGUDA GRAVE POR FLUTAMIDA Y CA 19.9 ELEVADO

Sr. Director: La flutamida (4 nitro-3 fluorometil-isobutirilamida) es un antiandrógeno no esteroideo que ha demostrado disminuir significativamente la mortalidad asociado a análogos de la hormona luteinizante (LHRH) en el carcinoma de próstata comparado con LHRH más placebo. La hepatotoxicidad en grado grave¹ raramente se describe entre sus efectos adversos. Por otro lado, no hay referencias bibliográficas que relacionen el CA 19-9, marcador tumoral de neoplasia pancreática, con la hepatopatía tóxica. En este sentido, presentamos un caso de hepatitis tóxica grave por flutamida con elevación del CA 19-9.

Varón de 91 años con hiperplasia benigna de próstata (HBP) en tratamiento con flutamida, 250 mg/8 h, y triptorelina, 3,75 mg/3 meses. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, ingresó por alteración conductual y debilidad progresiva. En la exploración destacó ictericia con coluria, desorientación temporoespacial y asterixis, sin focalidad neurológica ni hepatomegalia o semiología de ascitis. En la analítica se objetivó: transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 496 U/l, transaminasa glutámico pirúvica (GPT) 342 U/l, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 223 U/l, bilirrubina total 160 mol/l (fracción directa, 125 mol/l) y amonio 420 mol/l. Las serologías de hepatitis A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus herpes simple, así como los estudios inmunológicos (anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso y antimicrosomales) y los valores de hierro y cobre resultaron normales o negativos. El CA 19-9 fue de 359 kU/l y el resto de los marcadores tumorales normales. La ecografía abdominal, la tomografía computarizada (TC) y la colangiografía magnética también fueron normales. Ante la sospecha de hepatitis tóxica se retiró la flutamida. A los 15 días habían desaparecido ictericia y los signos encefalopáticos. A las 3 semanas los valores eran: GOT 216 U/l, GPT 127 U/l, GGT 146 U/l y bilirrubina total 54 mol/l. El CA 19-9 había descendido a 103 KU/l. A las 6 semanas todos los parámetros se habían normalizado (tabla I).

El uso de la flutamida se ha extendido a la patología benigna, como la hiperplasia y el adenoma de próstata, el hirsutismo femenino y el acné. Su mecanismo de acción es la inhibición de la captación y/o la unión de esteroides androgénicos en los núcleos de la célula diana. Entre sus efectos adversos destaca la elevación de GOT y/o GPT menor al doble de la normalidad (30%), según Rosenthal et al². El mecanismo lesional es la inhibición de la respiración mitocondrial. La hepatotoxicidad grave, como ocurrió en nuestro caso, es infrecuente. En la serie de Gómez et al³, de 1.091 enfermos con adenocarcinoma de próstata tratados con flutamida, 250 mg/8 h, se objetivaron marcadores de toxicidad hepática grave en 4 de ellos, y sólo 2 presentaron manifestaciones clínicas. Por otro lado, valores de CA 19-9 entre 300 y 1.000 U/l o superiores tienen un valor predictivo positivo del 92 al 99% para el cáncer de páncreas⁴. Valores inferiores al dintel citado se han asociado a patología biliar no tumoral, principalmente a cuadros de colangitis⁵. Aunque no hemos hallado referencias de su relación con la hepatopatía grave por hepatotoxicidad, existen datos que demuestran su elevación en el fallo hepático agudo⁶.

TABLA I. Evolución de parámetros analíticos

	Pretratamiento	Tras 2 meses de tratamiento	Tras 6 meses de tratamiento	3 semanas después de suspender tratamiento	6 semanas después de suspender tratamiento
GPT (U/l)	19	72	342	127	65
GGT (U/l)	27	80	223	146	87
Bilirrubina (mmol/l)	17	-	160	54	47
Fosfatasa alcalina (U/l)	77	-	194	210	132
CA 19-9 (kU/l)	-	-	359	103	55

GPT: transaminasa glutámico pirúvica; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

Como en nuestro caso, una hepatitis tóxica grave que provoque fallo hepático agudo puede presentar elevaciones significativas del CA 19-9. En enfermos que necesiten un trasplante hepático urgente, la detección de este marcador tumoral no debe suponer retrasos terapéuticos.

R. RAMÍREZ, M.A. RUIZ, T. AUGUET Y C. RICHART
Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitari de Tarragona
Joan XXIII. Departamento de Medicina y Cirugía.
Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide Hepatotoxicity. *J Urol*. 1996;155:209-12.
2. Rosenthal SA, Lindstad DE, Leiben Haut 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;199:451-5.
3. Gómez 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;92:465-70.
4. Steinberg W. The clinical utility of CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-355.
5. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA 19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci*. 1988;33:1223-5.
6. Halme L, Kärkkäinen P, Isoniemi H, Mäkilä H, Von Bogulawski K, Höckerstedt K. Carbohydrate 19-9 Antigen as a marker of non-malignant hepatocytic ductular transformation in patients with Acute liver failure. *Sca J Gastroenterol*. 1999;4:426-31.