

|                                                                                   |                                                                   |                |          |                 |             |                                                                                     |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------|-----------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|  | <b>UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA</b><br><b>GESTIÓN DE BIBLIOTECAS</b> |                |          |                 |             |  |               |
|                                                                                   | <b>CARTA DE AUTORIZACIÓN</b>                                      |                |          |                 |             |                                                                                     |               |
| <b>CÓDIGO</b>                                                                     | <b>AP-BIB-FO-06</b>                                               | <b>VERSIÓN</b> | <b>1</b> | <b>VIGENCIA</b> | <b>2014</b> | <b>PÁGINA</b>                                                                       | <b>1 de 2</b> |

Neiva, abril del 2024

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN  
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Duvian Eduardo Baicue Chindicue, con C.C. No. 1004491862,

Maria Clara Plazas Valderrama, con C.C. No. 1075311578,

Maria Fernanda Valencia Valencia, con C.C. No. 1075321859,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado alteraciones del perfil hepático en pacientes adultos con tratamiento antineoplásico en un hospital de tercer nivel de Neiva: serie de casos presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar al título de medico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
GESTIÓN DE BIBLIOTECAS



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Quirán Eduardo Chindas

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: María Clara Plazas V.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: [Firma]

|                                                                                   |                                                     |         |   |          |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|---|----------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|
|  | UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA<br>GESTIÓN DE BIBLIOTECAS |         |   |          |      |     |        |  |
|                                                                                   | DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO       |         |   |          |      | <small>ISO 7254:1</small><br><small>SA-CERES 1817536</small><br><small>OS-CER 1817555</small>                                                                                                                                                                                                                                                   |        |  |
| CÓDIGO                                                                            | AP-BIB-FO-07                                        | VERSIÓN | 1 | VIGENCIA | 2014 | PÁGINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 de 3 |  |

**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Alteraciones del perfil hepático en pacientes adultos con tratamiento antineoplásico en un hospital de tercer nivel de Neiva: serie de casos

**AUTOR O AUTORES:**

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
| Baicue Chindicue           | Duvian Eduardo           |
| Plazas Valderrama          | Maria Clara              |
| Valencia Valencia          | Maria Fernanda           |

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
|                            |                          |

**ASESOR (ES):**

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
| Castro Betancourth         | Dolly                    |
| Melgar                     | Cristian                 |
| Alarcón Gil                | Clara                    |

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Medico

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Medicina

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2024      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 52

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Diagramas\_\_\_Fotografías\_Grabaciones en discos\_\_\_Ilustraciones en general\_X\_\_\_  
Grabados\_\_\_Láminas\_\_\_Litografías\_\_\_Mapas\_\_\_Música impresa\_\_\_Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_Tablas o Cuadros\_X\_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

Español

Inglés

- |                                          |                                  |
|------------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Daño Hepático                         | Liver Damage                     |
| 2. Leucemia linfoblástica aguda tipo B   | Type B lymphoblastic leukemia    |
| 3. Hepatotoxicidad por<br>L-asparaginasa | Hepatotoxicity by L-asparaginase |
| 4. Daño inducido por medicamentos (DILI) | Drug-induced liver injury (DILI) |
| 5. Agentes Antineoplásicos               | Antineoplastic Agents            |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

Introducción: El daño hepático inducido por medicamentos (DILI) es una entidad poco frecuente, con alta morbilidad asociada; incluye un amplio espectro de patrones clínicos, desde hepatitis aguda o colestasis a fibrosis hepática [i]. La incidencia fluctúa en un amplio rango a nivel mundial, con muy poca documentación de los agentes causantes en Colombia.[ii] Los agentes antineoplásicos, por lo general, tienen usos limitados pero importantes y, a menudo, tienen una hepatotoxicidad significativa, tal es el caso de la L – asparaginasa y citarabina, fármacos usados en esquema de inducción en adultos con leucemia linfoblástica aguda. Métodos: Se presentan 3 casos, dos mujeres y un hombre

mayores de 18 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B en terapia de quimio-inducción. Resultados: Se presentaron alteraciones del perfil hepático propias de DILI tipo colestásico, hepatocelular y mixto durante terapia de inducción. Conclusiones: La vigilancia continua del perfil hepático, evolución clínica y normalidad en hallazgos ecográficos son pilares fundamentales para el diagnóstico de DILI, así como administración de N acetilcisteína (NAC) para la resolución del daño hepático.

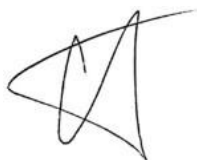
**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

Introduction: 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. Incidence fluctuates greatly worldwide, with very few reports of causal agents in Colombia. Antineoplastic agents generally have limited but important uses and often have significant hepatotoxicity, such as L-asparaginase and citarabina, drugs used induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Materials and methods: We reported three cases, two women and one man older than 18 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) type B in induction therapy with L-asparaginase. Results: We reported changes in the liver profile typical of DILI of cholestatic, hepatocellular, and mixed types occurred during induction therapy. Conclusions: Continuous monitoring of the liver profile, clinical evolution and normality in ultrasound findings are fundamental pillars for the diagnosis of DILI, as well as administration of N-acetylcysteine for the resolution of liver damage.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Dr. Christian Melgar Burbano

Firma:



Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

ALTERACIONES DEL PERFIL HEPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS CON  
TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE  
NEIVA: SERIE DE CASOS

DUVIAN EDUARDO BAICUE CHINDICUE  
MARIA CLARA PLAZAS VALDERRAMA  
MARIA FERNANDA VALENCIA VALENCIA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2024

ALTERACIONES DEL PERFIL HEPATICO EN PACIENTES ADULTOS CON  
TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

DUVIAN EDUARDO BAICUE CHINDICUE  
MARIA CLARA PLAZAS VALDERRAMA  
MARIA FERNANDA VALENCIA VALENCIA

Trabajo de grado presentado como requisito para obtener el título de médico

Asesores  
DOLLY CASTRO BETANCOURTH  
Enf. Esp. en Epidemiología

Dr. CRISTIAN MELGAR  
Md. Internista gastroenterólogo

Dra. CLARA ALARCÓN GIL  
Md. Hematooncóloga

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2024

NOTA DE APROBACIÓN

Aprobado

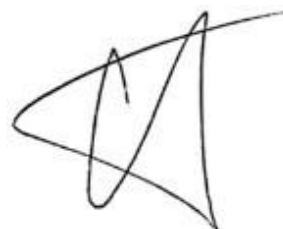
---

---

---

---

---

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'A' or 'M' shape with a horizontal line extending to the right.

FIRMA DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

Neiva, abril del 2024

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarme cada día en esta carrera,

A mi familia por su valioso apoyo constante

Y a los docentes que hicieron parte de este trabajo y contribuyeron a mi formación académica.

## DEDICATORIA

Primeramente, exalto y dedico a Dios por permitirme iniciar y culminar exitosamente esta etapa académica.

A nuestros padres por su apoyo incondicional.

A nuestros asesores de tesis, Dolly Castro Betancourth, Dr. Cristian Melgar Y La Dra. Clara Alarcón Gil, por ser nuestro guía y mentor en este proceso.

**Duvan Eduardo**  
**Maria Clara**  
**Maria Fernanda**

## CONTENIDO

|                                                                    | Pág. |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| INTRODUCCIÓN                                                       | 14   |
| 1. JUSTIFICACIÓN                                                   | 16   |
| 2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA                                       | 17   |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                                      | 19   |
| 4. OBJETIVOS                                                       | 20   |
| 4.1. OBJETIVO GENERAL                                              | 20   |
| 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS                                         | 20   |
| 5. MARCO TEÓRICO                                                   | 21   |
| 5.1. ETIOPATOGENIA                                                 | 21   |
| 5.2. TIPOS DE CÁNCER HEMATOLÓGICOS                                 | 21   |
| 5.2.1. Leucemia                                                    | 21   |
| 5.3. TRATAMIENTO                                                   | 21   |
| 5.4. EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER EN COLOMBIA                           | 22   |
| 5.5. TOXICIDAD HEPÁTICA POR MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS           | 23   |
| 5.5.1. Epidemiología de hepatotoxicidad                            | 24   |
| 5.5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática | 25   |
| 5.5.3. Mecanismos de toxicidad hepática                            | 25   |
| 5.5.3.1. <i>Reacciones intrínsecas</i>                             | 25   |
| 5.5.3.2. <i>Reacciones idiosincrásicas</i>                         | 25   |
| 5.5.4. Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática                | 25   |
| 6. HIPOTESIS                                                       | 28   |
| 7. DISEÑO METODOLÓGICO                                             | 29   |
| 7.1. TIPO DE ESTUDIO                                               | 29   |

|                                                                   | Pág. |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| 7.2.    ÁREA DE ESTUDIO                                           | 29   |
| 7.3.    POBLACIÓN Y MUESTRA                                       | 29   |
| 7.3.1.  Criterios de inclusión                                    | 29   |
| 7.3.2.  Criterios de exclusión                                    | 29   |
| 7.4.    ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE<br>CONFUSIÓN  | 30   |
| 7.4.1.  Sesgo de medición                                         | 30   |
| 7.4.2.  Sesgo de selección                                        | 30   |
| 7.4.3.  Sesgo de confusión                                        | 30   |
| 7.5.    TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE<br>DATOS | 31   |
| 7.6.    INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN           | 31   |
| 7.7.    PRUEBA PILOTO                                             | 31   |
| 7.8.    FUENTES DE INFORMACIÓN                                    | 32   |
| 7.9.    PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS                            | 32   |
| 7.10.   ASPECTOS ÉTICOS                                           | 32   |
| 7.10.1. Alcance                                                   |      |
| 7.10.2. Riesgo                                                    | 32   |
| 7.10.3. Costo – Beneficio                                         | 32   |
| 7.10.4. Impacto                                                   | 32   |
| 7.10.5. Confidencialidad de la información                        | 33   |
| 7.10.6. Conflictos de interés                                     | 33   |
| 8.       RESULTADOS                                               | 34   |
| 8.1.    CASO 1                                                    | 34   |
| 8.2.    CASO 2                                                    | 36   |
| 8.3.    CASO 3                                                    | 37   |
| 9.       ANÁLISIS DE RESULTADOS                                   | 39   |

|                            | Pág. |
|----------------------------|------|
| 10. DISCUSIÓN              | 41   |
| 11. CONCLUSIONES           | 45   |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46   |
| ANEXO                      | 50   |

## LISTA DE TABLAS

|                                                                                      | Pág. |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabla 1. Evolución de transaminasas con descripción de los días de quimio inducción. | 35   |
| Tabla 2. Evolución de transaminasas durante terapia de inducción.                    | 38   |
| Tabla 3. Resumen de resultados obtenidos en la revisión de los casos                 | 40   |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                            | Pág. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Figura 1. Protocolo PETHEMA utilizado en la unidad oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Huila. 2022 | 15   |
| Figura 2. Ecografía hepatobiliar                                                                                                           | 35   |
| Figura 3. Ecografía hepatobiliar                                                                                                           | 37   |
| Figura 4. Ecografía hepatobiliar                                                                                                           | 38   |

## LISTA DE GRAFICAS

|                                                                                                      | Pág. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Grafica 1. Incidencia de casos nuevos de cáncer en hombres entre los 20 – 84 años en 2018, Colombia. | 23   |

## LISTA DE ANEXOS

|                                                    |            |
|----------------------------------------------------|------------|
| Anexo A. Instrumento de recolección de información | Pág.<br>51 |
|----------------------------------------------------|------------|

## RESUMEN

**Introducción:** El daño hepático inducido por medicamentos (DILI) es una entidad poco frecuente, con alta morbimortalidad asociada; incluye un amplio espectro de patrones clínicos, desde hepatitis aguda o colestasis a fibrosis hepática [i]. La incidencia fluctúa en un amplio rango a nivel mundial, con muy poca documentación de los agentes causantes en Colombia.[ii] Los agentes antineoplásicos, por lo general, tienen usos limitados pero importantes y, a menudo, tienen una hepatotoxicidad significativa, tal es el caso de la L – asparaginasa y citarabina, fármacos usados en esquema de inducción en adultos con leucemia linfoblástica aguda. **Métodos:** Se presentan 3 casos, dos mujeres y un hombre mayores de 18 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B en terapia de quimio-inducción. **Resultados:** Se presentaron alteraciones del perfil hepático propias de DILI tipo colestásico, hepatocelular y mixto durante terapia de inducción. **Conclusiones:** La vigilancia continua del perfil hepático, evolución clínica y normalidad en hallazgos ecográficos son pilares fundamentales para el diagnóstico de DILI, así como administración de N acetilcisteína (NAC) para la resolución del daño hepático.

**Palabras Claves:** Daño Hepático, Leucemia linfoblástica aguda tipo B, Hepatotoxicidad por L-asparaginasa, Daño inducido por medicamentos (DILI) y Agentes antineoplásicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** 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. Incidence fluctuates greatly worldwide, with very few reports of causal agents in Colombia. Antineoplastic agents generally have limited but important uses and often have significant hepatotoxicity, such as L-asparaginase and citarabina, drugs used induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. **Materials and methods:** We reported three cases, two women and one man older than 18 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) type B in induction therapy with L-asparaginase. **Results:** We reported changes in the liver profile typical of DILI of cholestatic, hepatocellular, and mixed types occurred during induction therapy. **Conclusions:** Continuous monitoring of the liver profile, clinical evolution and normality in ultrasound findings are fundamental pillars for the diagnosis of DILI, as well as administration of N-acetylcysteine for the resolution of liver damage.

**Key words:** liver damage, Type B lymphoblastic leukemia, Hepatotoxicity by L-asparaginase, Drug-induced liver injury (DILI) and antineoplastic agents.

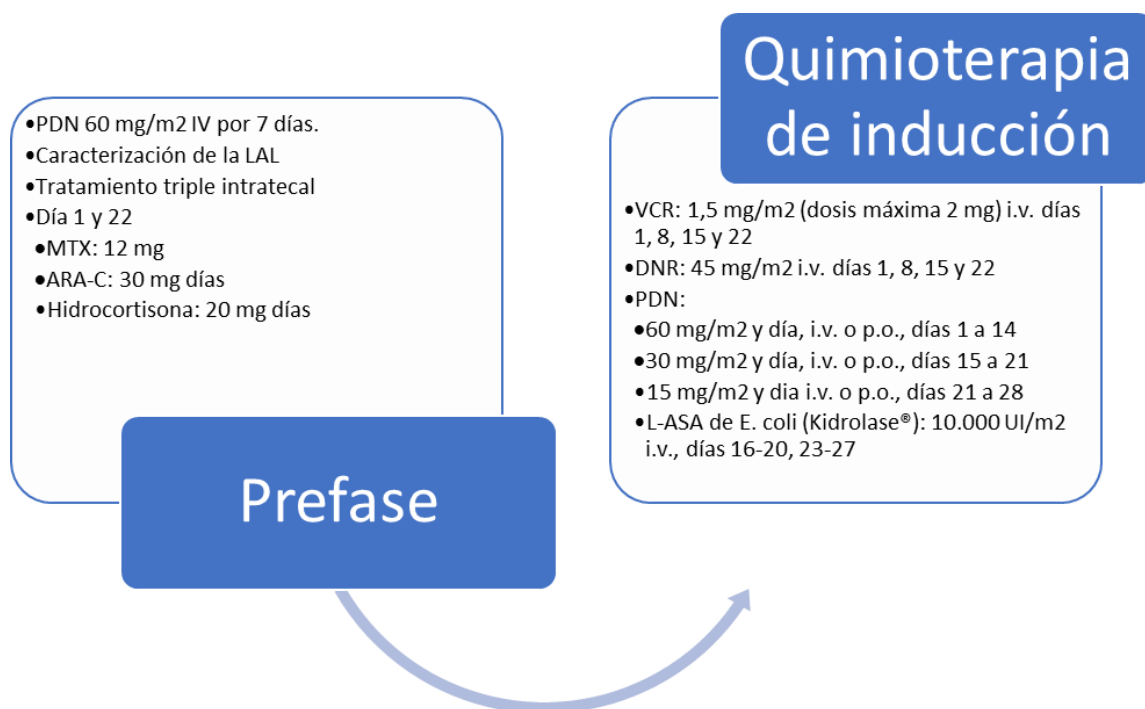
## INTRODUCCIÓN

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 o colestasis hasta fibrosis hepática [i]. Se han identificado diversas quimioterapias que originan hepatotoxicidad. Las más frecuentes son el metrotexate y otros antimetabolitos como citarabina (ara-C) y 6-Mercaptopurina, las nitrosoureas y la L-Asparaginasa.[ii] La información epidemiológica sobre la hepatotoxicidad por fármacos es fragmentada y limitada.

La quimioterapia ha aumentado la esperanza de vida; sin embargo, su utilización puede causar alteraciones hepáticas que pueden ir desde esteatosis y esteatohepatitis hasta cirrosis[iii]. Los esquemas de tratamiento VAD, CALGB, GMALL, PETHEMA y otros, muestran resultados similares y existe experiencia en Colombia en población adulta con estos esquemas sin que se pueda recomendar uno en particular. Estudios reportan que la utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes[iv]. En una entidad de tercer nivel de la ciudad de Neiva, Huila se administra el tratamiento quimioterapéutico bajo el protocolo LAL-AR-2011 del esquema PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) desarrollado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Figura 1) el cual se utiliza como tratamiento de LLA de alto riesgo BCR/ABL negativo en adultos. Este proyecto revisa los 3 patrones de daño hepático que existen (hepatocelular, colestásico y mixto) durante terapia de inducción recibida en la unidad oncológica de nuestra institución.

Además se presentan 3 casos de daño hepático en pacientes mayores de 18 años, dos femeninas y un masculino diagnosticados con LLA durante tratamiento de inducción en el HUHMP de Neiva (Huila) en el periodo comprendido entre 2022-1 – 2022-2. El primer caso muestra un patrón colestásico, el segundo es hepatocelular y el tercer caso desarrolló un patrón mixto. Todos debutaron con síntomas B, pancitopenia, trombocitopenia moderada y uno de ellos con neutropenia febril. Las alteraciones de la bioquímica hepática, hiperbilirrubinemia, hipertransaminemia y colestasis FA) asociadas a cuadros clínicos (dolor abdominal e infecciones) llevaron a la suspensión de hepatotóxicos y manejo tanto de complicaciones clínicas como de daño hepático, requiriendo en un caso tratamiento farmacológico asociado mediante la N acetilcisteína, logrando así la estabilización de biomarcadores hepáticos posterior resolución de clínica y continuaron con el tratamiento de su enfermedad neoplásica.

Figura 1. Protocolo PETHEMA utilizado en la unidad oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Huila. 2022



Fuente: Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos. (2013, 5 julio). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en estudiar el daño hepático inducido por tratamiento quimioterapéutico, ya que esta es una reacción adversa de gran relevancia y muy poco documentada.

Entre el periodo de 2014 y 2018 se presentaron 6800 casos de linfoma Hodgkin, con una prevalencia de 18 por cada 100.000 habitantes, con un aumento importante de dicho número en las personas entre 70-75 años y 22198 casos de linfoma no Hodgkin, para una prevalencia global de 59,2 por cada 100.000 habitantes para el 2019 en Colombia<sup>1</sup>.

Entre periodo de 2019-2020 la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) fue 83,94 por cada 100.000 habitantes con una prevalencia de 686,92 y una mortalidad general de 56,15 defunciones, de estos el 0,60 corresponde a Leucemia mieloide aguda, 0,48 a Leucemia linfocítica aguda, el 4,25 Linfoma no Hodgkin y 0,77 Linfoma Hodgkin por cada 100.000 habitantes en Colombia. Hasta la fecha del 02 de febrero 2021 al examinar la variabilidad regional de PCNR del cáncer general ajustada por la edad, Bogotá D.C. y la región Central reportó una PCNR superior a la nacional con 127,77 y 99,61 casos nuevos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

La incidencia de toxicidad hepática producida específicamente por medicamentos antineoplásicos reportada en la literatura es tan baja que no se tiene en cuenta como probable causante de este daño hepático. Razón principal para realizar este estudio y profundizar los conocimientos teóricos sobre este tema.

Por lo cual, este trabajo permitirá determinar la incidencia con la que se presentan estas alteraciones en el perfil hepático en los pacientes hemato-oncológicos y demostrar que es una patología prevalente a la cual se le debe dar el manejo adecuado e integral en el momento en el que se requiera. <sup>3</sup>

## 2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

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 esteroideos<sup>4</sup>, sin embargo, es la responsable del 40 – 50% de las insuficiencias hepáticas agudas, y del 25 al 30% de los casos de hepatitis fulminante. Muchos fármacos suelen causar alteración del perfil hepático de forma asintomática con la elevación de las concentraciones de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina)<sup>5</sup>.

El hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de sustancias ajenas al organismo. Es por esto que lo hace vulnerable a los fenómenos de toxicidad en vista del advenimiento actual de una gran cantidad de medicamentos, toxinas y productos herbales. Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podrían causar hepatotoxicidad<sup>6</sup>, los medicamentos administrados por vía intravenosa, especialmente los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática<sup>7</sup>.

Para el periodo 2007-2011 se estimaron en Colombia 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 en mujeres. Las tasas de incidencia ajustadas por edad por cada 100.000 habitantes (TIAE), para todos los cánceres excepto piel, en hombres fueron de 151,5 y en mujeres, de 145,6. Se registraron 16.081 muertes anuales por cáncer en hombres y 16.572 en mujeres. Entre los hombres las principales localizaciones fueron estómago, próstata, pulmón, colon-recto y ano y leucemias. En mujeres, las principales localizaciones fueron mama, cuello del útero, estómago, pulmón y colon-recto y ano<sup>8</sup>.

La quimioterapia ha aumentado la esperanza de vida; sin embargo, su utilización puede causar alteraciones hepáticas en los pacientes, que pueden ir desde esteatosis y esteatohepatitis hasta cirrosis. En el caso del tamoxifeno, everolimus y metotrexato, la probabilidad fue definida. Medicamentos como flutamida, etopósido, imatinib, ipilimumab, oxaliplatino, temozolomida, tioguanina, glatiramer, azatioprina e infliximab se clasificaron con una probabilidad de causar hepatotoxicidad como probable<sup>9</sup>.

Algunos de estos hacen parte de la terapia farmacológica para pacientes hemato – oncológicos, como es el caso del metotrexato, etopósido, imatinib, ipilimumab, temozolomida y tioguanina.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, usado como tratamiento quimioterapéutico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias),

pero su toxicidad es la causa principal para la interrupción del tratamiento. Las complicaciones gastrointestinales son los efectos adversos más comunes del tratamiento con metotrexato oral a bajas dosis, seguido de la estomatitis, hepatotoxicidad, erupción cutánea, pérdida de cabello, toxicidad pulmonar y hematológica, aunque la pancitopenia es un efecto adverso raro de la terapia oral con bajas dosis<sup>10</sup>.

En un estudio se analizaron las características clínicas, el tipo de fármacos, la histopatología y la evolución de un grupo de pacientes con hepatotoxicidad por fármacos, vistos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1988 y 2000<sup>11</sup>. En los resultados encontraron que por etiología el más importante fue el metotrexato con 6 casos, además los fármacos antineoplásicos – inmunosupresores se encuentran en la segunda posición como uno de los mayormente asociados a lesión hepática.

Algunos pacientes con DILI cursan con hipertensión portal sin cirrosis y presentan sangrado varicial o ascitis, preservando la función hepática de síntesis, en este contexto más asociados los fármacos anticonceptivos orales, antineoplásicos e inmunosupresores<sup>12</sup>.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La información epidemiológica sobre la hepatotoxicidad por fármacos es fragmentada y limitada; razón por la cual se llevó al planteamiento de este proyecto, la necesidad urgente de realizar estudios que establezcan la incidencia de este tipo de reacción adversa por medicamentos mediante categorización del daño hepático por patrón de elevación de enzimas hepáticas como aminotransferasas (AST/ALT) que indica lesión hepatocelular y fosfatasa alcalina que indica patrón colestásico.

Por esto, el principal problema que llevó al planteamiento de este proyecto es la necesidad urgente de realizar estudios que establezcan la incidencia de este tipo de reacción adversa por medicamentos.

La toxicidad hepática genera entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios, un 2 a 3% de las hospitalizaciones por ictericia, el 10% de las hepatitis agudas ictéricas (siendo más de un 40% en personas mayores de 50 años) y entre un 15 a 30% de los casos de insuficiencia hepática fulminante. Aunque la hepatotoxicidad es menos frecuente que otros efectos adversos de los fármacos, debido a su gravedad y a que es la causa más usual de retiro de medicamentos del mercado farmacéutico, es valorado como un evento adverso de gran relevancia<sup>13</sup>.

Lo que muestra la urgencia de un estudio que permita demostrar las diferentes alteraciones del perfil hepático en pacientes con tratamiento hemato-oncológico en la unidad oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo 2022-1 y 2022-2.

Por tal motivo, se ha formulado la siguiente pregunta que constituirá la base de la investigación a realizar.

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones del perfil hepático durante la terapia antineoplásica (quimioterapia de inducción de asparginasa) en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo 2022-1 y 2022-2?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar la incidencia de las alteraciones de la función hepática en pacientes adultos con tratamiento antineoplásico (quimioterapia de inducción de asparaginasa) en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila) durante el periodo 2022-1 – 2022-2.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de las alteraciones de las diferentes enzimas del perfil hepático.
- Describir la historia de toxicidad y alteración hepática previa de los pacientes a estudiar.
- Identificar las principales reacciones de toxicidad hepática inducida

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1. ETIOPATOGENIA

Se desconoce a ciencia cierta la causa del cáncer de la sangre y de la médula ósea. La mayoría de los pacientes que desarrollan cáncer no tienen factores de riesgo conocidos. Algunas investigaciones indican que la exposición a los altos niveles de radiación o a ciertos químicos, el tabaquismo y un historial familiar pueden aumentar el riesgo.

### 5.2. TIPOS DE CÁNCER HEMATOLÓGICOS

Los cánceres de la sangre y de la médula ósea son un grupo de cánceres que afectan la producción y la función de las células de su sangre. La mayoría de estos cánceres comienzan en la médula ósea, donde es fabricada la sangre. El cáncer se forma cuando el proceso de desarrollo normal de una célula de sangre es interrumpido por el crecimiento descontrolado de células anormales. Los tipos de cánceres de la sangre y de la médula ósea incluyen leucemia, linfoma (Hodgkin y No Hodgkin) y mieloma.

5.2.1. Leucemia. Es un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos, también llamados leucocitos. Se caracteriza por una acumulación de estos leucocitos malignos en la médula ósea que impide que se produzcan el resto de las células sanguíneas con normalidad. Es el tipo más común de cáncer hematológico en niños, aunque también se da en adultos y en ancianos. Y es el tipo de cáncer que estudiaremos.

### 5.3. TRATAMIENTO

El tratamiento correcto depende de la edad, el tipo y el alcance de la enfermedad y el estado general de salud.

Los tratamientos pueden incluir (solos o en combinación): Radioterapia, quimioterapia, transfusiones de sangre, terapia biológica (inmunológica), cirugía, trasplante de médula ósea o de células madres, medicamentos para controlar el dolor<sup>14</sup>.

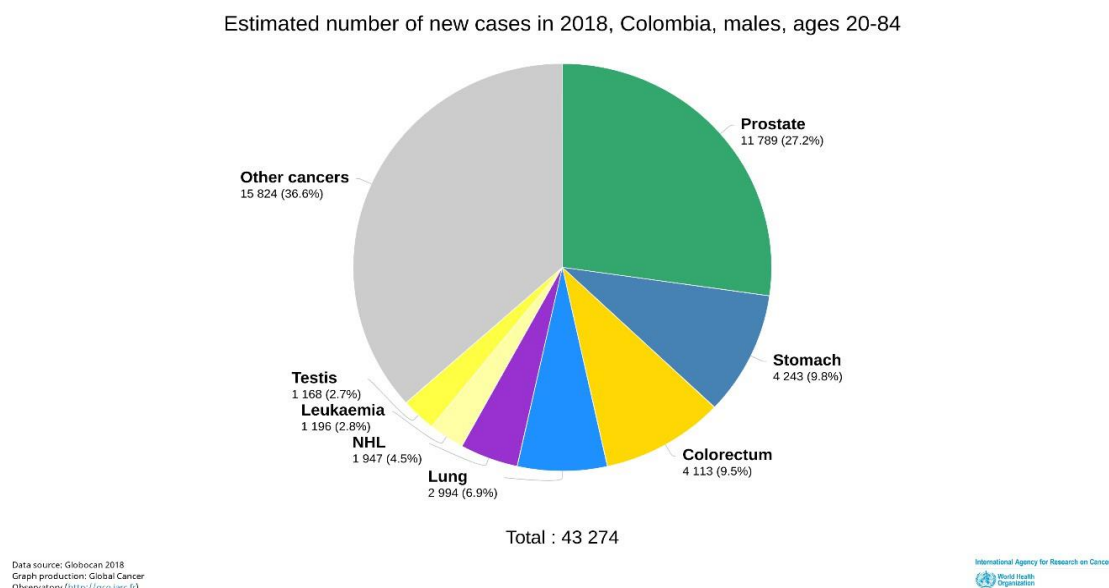
#### 5.4. EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER EN COLOMBIA

Los pronósticos demográficos demuestran que entre 2000 y 2020 la población de Colombia pasará de 40,3 a 50,9 millones de habitantes. Este crecimiento estará acompañado del envejecimiento de la población y aumento de la expectativa de vida. El porcentaje de la población de 65 años y más, se incrementará en un 33 % en el año 2020 con respecto al año 2000. Estos cambios demográficos se reflejarán de una manera directa en la carga por cáncer en el país, dado que la incidencia del cáncer empieza a incrementarse a partir de los 60 años. Por tanto, una proporción más grande de personas en edades en riesgo se traducirá en más número de pacientes, que necesitarán la atención adecuada.

Entre el periodo de 2014-2018 se presentaron 6800 casos de linfoma Hodgkin (LH) con una prevalencia de 18 por cada 100.000 habitantes, y 22198 casos de linfoma no Hodgkin (LNH), para una prevalencia global de 59,2 por cada 100.000 habitantes para el 2019 en Colombia y para el periodo de 2019-2020 la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) fue 83,94 con una prevalencia de 686,92 y una mortalidad general de 56,15, de estos el 0,60 corresponde a Leucemia mieloide aguda, 0,48 a Leucemia linfocítica aguda, el 4,25 LNH y 0,77 LH por cada 100.000 habitantes en Colombia.

La leucemia y el linfoma no Hodgkin se presenta en los dos sexos, con una mayor incidencia en hombres, quienes los presentan como una de las principales localizaciones de desarrollar cáncer<sup>15</sup>. (Grafica 1)

Grafica 1. Incidencia de casos nuevos de cáncer en hombres entre los 20 – 84 años en 2018, Colombia.



FUENTE: Incidencia en hombres en 2022. (2022). Global Cancer Observatory.  
<https://gco.iarc.who.int>

## 5.5. TOXICIDAD HEPÁTICA POR MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Actualmente, el fenómeno de la toxicidad hepática inducida por medicamentos cobró relevancia con el estudio de las reacciones adversas a medicamentos. Los fármacos inmunosupresores se encuentran entre los agentes farmacológicos con mayor potencial teórico de causar reacciones adversas, aunque la inducción de toxicidad hepática es una paradoja desde el punto de vista patogénico, toda vez que la respuesta del sistema inmunitario innato y adquirido se considera un episodio clave en la secuencia de acontecimientos que dan como resultado una lesión hepática de naturaleza química.

La toxicidad hepática de los fármacos inmunosupresores es difícil de evaluar, ya que a veces se usan para tratar enfermedades hepáticas o junto con otros medicamentos que también pueden producir toxicidad hepática o se emplean en el contexto del trasplante hepático, en el que el rechazo o las complicaciones biliares pueden actuar como factores de confusión. Por otra parte, el tratamiento inmunosupresor puede favorecer la aparición de infecciones, que por sí mismas pueden causar daño hepático, o bien reactivar una hepatitis crónica viral latente.

El metotrexato a dosis elevadas y en pacientes con factores de riesgo puede inducir fibrosis avanzada y cirrosis. Los agentes tiopurínicos (tioguanina) pueden ocasionar un espectro de lesiones hepáticas, incluyendo lesión hepatocelular o colestásica y alteraciones vasculares hepáticas<sup>16</sup>.

5.5.1. Epidemiología de hepatotoxicidad. A pesar de que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa y fragmentaria, se sabe que la incidencia de hepatotoxicidad (HTX) está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes en el mercado, al aumento de la esperanza de vida, la polimedicación y al uso cada vez más extendido de productos herbales. El desconocimiento de la incidencia real de esta patología es debido a varias causas. En primer lugar, la mayoría de los datos disponibles hoy día son de naturaleza retrospectiva y derivan de las observaciones de casos aislados o de series publicadas en la literatura, de la comunicación espontánea de incidencias a las agencias estatales de farmacovigilancia y de alguna información adicional obtenida de programas de vigilancia postcomercialización o de monitorización de poblaciones específicas.

En segundo lugar, existe un subregistro de casos por parte del personal sanitario en probable relación con el bajo índice de sospecha por parte del personal facultativo; y finalmente hay que tener en cuenta que, al no disponer de marcadores específicos de hepatotoxicidad, obtener un diagnóstico etiológico de certeza puede llegar a ser sumamente difícil. Todo lo expuesto explica que la notificación de casos de HTX no supere en la práctica el 10% de las que realmente acontecen. Un estudio prospectivo poblacional de incidencia de HTX publicado en los últimos años, realizado en una región francesa, analiza casos de daño hepático secundario a fármacos durante un periodo de tres años<sup>7</sup>. Recoge una tasa de incidencia anual de 13,9 casos  $\pm$  2,4 DE de HTX por cien mil habitantes, con una incidencia estandarizada global de 80 casos por millón de habitantes y año, de los cuales el 12 % precisaron hospitalización y el 6% fallecieron. Los autores del estudio extrapolaron dichos resultados al resto de la población francesa, calculando una incidencia de 8.000 casos de hepatotoxicidad nuevos al año, entre los cuales habría 500 fallecimientos por dicho motivo. Es importante señalar que estos resultados suponían un número de casos de HTX 16 veces mayor de los que se notifican a las autoridades sanitarias francesas, corroborando la existencia del problema de la infranotificación previamente expuesto.<sup>17</sup>

Por ejemplo, en los últimos 20 años, se han retirado del mercado en Europa y USA, debido a su hepatotoxicidad, los siguientes medicamentos: troglitazona, bromfenaco, trovafloxacino, ebrotidina, nimesulida, nefazadona, ximelagatrán, lumiracoxib y tolcapona. Relacionado con datos epidemiológicos, en EE.UU, un estudio multicéntrico prospectivo mostró que los fármacos, entre ellos el acetaminofén, son la 16 causa más habitual del fallo hepático agudo, explicando el 39% de los casos y superando a las hepatitis virales A y B, infecciones que representan el 12%. Por su parte, en Francia se estima una incidencia de 13.9 (+/-

2.4) casos por 100.000 habitantes, correspondiente a una frecuencia global anual de 8.1 (+/- 1.5) casos. En Suiza, la incidencia estimada es de 2.2 por 100.000 habitantes mayores de 15 años; mientras que, en España, la incidencia anual de enfermedad hepática grave se estima en 7.4 por 1.000.000 habitantes (Intervalo de confianza del 95% entre 6.0 a 8.8), con un aumento importante con la edad. Sin embargo, en Colombia la información relacionada con la incidencia y características de la hepatotoxicidad por fármacos es limitada, lo que se explica por la disponibilidad escasa de estudios, los cuales, además, son retrospectivos u orientados a fármacos específicos<sup>18</sup>.

5.5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática. La hepatotoxicidad es la lesión causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, uso concomitante de otros fármacos, enfermedad hepática previa o subyacente, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo. Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar hepatotoxicidad los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad. Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática, estos últimos implicados en el 16%<sup>19</sup>.

5.5.3. Mecanismos de toxicidad hepática. En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en dos grandes tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincrásicas.

5.5.3.1. *Reacciones intrínsecas*: Son aquellas que de manera dosis – dependiente causan lesión hepática a todos los individuos expuestos.

5.5.3.2. *Reacciones idiosincrásicas*: Se manifiestan sólo en algunos individuos, con frecuencia sin dependencia de la dosis e incluso tras un período de aparente buena tolerancia. Esta responde a 2 posibles mecanismos:

- Metabolismo anormal del compuesto en el que se producen cantidades anormales de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica).
- Reacción de hipersensibilidad inmunitaria desencadenada por el fármaco (hepatitis alérgica medicamentosa)<sup>20</sup>.

5.5.4. Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática. La expresión clínica de la toxicidad hepática es muy variada por lo que puede simular cualquier enfermedad hepática. El tipo de lesión depende fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada. Así, la lesión de los hepatocitos puede

producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, necrosis o tumores. De todas estas alteraciones, las más frecuentes son la necrosis hepatocelular y la hepatitis colestásica. Como consecuencia de la variedad de lesiones, los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad hepática incluyen un amplio espectro de signos y síntomas, desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, sin progresión a pesar de continuar el tratamiento, hasta la falla hepática fulminante. El diagnóstico clínico puede ser muy difícil y se requiere un alto grado de sospecha clínica para llegar a él; se basa fundamentalmente en una historia clínica exhaustiva y en descartar otras causas de lesión hepática.

Los criterios diagnósticos para definir toxicidad hepática se han establecido en reuniones de consenso que debe producirse al menos una de las siguientes alteraciones de la bioquímica hepática:

- Elevación de la ALT (alanino aminotransferasa) dos veces por encima del límite alto normal (LAN)
- Aumento de la concentración de bilirrubina conjugada dos veces por encima del LAN
- Elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), de la FA (fosfatasa alcalina) y de la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de los valores sea el doble del LAN<sup>21</sup>.

La lesión es de tipo hepatocelular (citolítica) cuando hay un aumento de la ALT dos veces por encima del LAN o cuando la relación ALT/FA es mayor de 5/1.

La lesión hepática es colestásica cuando hay un aumento de FA dos veces por encima del LAN o cuando ALT/FA es menor de 2/1.

La lesión mixta incluye alteraciones bioquímicas con aumento de ALT y de FA, con una relación ALT/FA mayor de 2/1 pero inferior a 5/1.

Una lesión hepática aguda es la que evoluciona en menos de tres meses; si las anomalías bioquímicas persisten durante más tiempo, la lesión se considera crónica.

La lesión hepatocelular (citolítica) por fármacos carece de características específicas, manifestándose igual que una hepatitis aguda vírica: incremento notable de las transaminasas y hallazgos en la biopsia de necrosis (predominio centrolobulillar) asociada a infiltrado inflamatorio (la presencia de eosinófilos indica la etiología tóxica). La retirada del fármaco suele comportar una rápida mejoría, con recuperación completa en uno a tres meses. Rara vez acontece una hepatitis fulminante o subfulminante, con un riesgo de mortalidad próximo al 90%. En otras

ocasiones el curso de la reacción tóxica puede ser más insidioso y progresivo, evolucionando a una hepatitis crónica e, incluso, a cirrosis.

La lesión colestásica se puede presentar de dos formas: a) colestasis pura (ictericia, prurito y coluria, con aumento de FA, bilirrubina conjugada y gammaglutamiltranspeptidasa, pero con transaminasas normales); se observa especialmente con los derivados hormonales y su retirada comporta una completa resolución, y hepatitis aguda colestásica (colestasis bioquímica asociada a dolor abdominal y fiebre, simulando una obstrucción aguda biliar); las características de hipersensibilidad son frecuentes y el pronóstico suele ser mejor que en la forma de lesión hepatocelular.

En la lesión mixta existe una mezcla de las alteraciones observadas en las dos formas descritas, hepatocelular y colestásica, siendo frecuente la ictericia; el pronóstico suele ser favorable<sup>22</sup>

La importancia de los fármacos como causa de hepatopatía no subyace en el total de número de casos, que es relativamente pequeño, sino en la gravedad de algunas reacciones y en su potencial reversibilidad siempre que se reconozca tempranamente la etiología tóxica. A pesar de que la hepatotoxicidad por fármacos puede manifestarse clínicamente como una hepatitis aguda, esta relación causal es infrecuente. El pronóstico a veces es peor que el de las hepatitis víricas, sobre todo si no se reconoce tempranamente la etiología tóxica y se continúa administrando el fármaco.

El riesgo de hepatotoxicidad está claramente relacionado con la polimedicación, especialmente en ancianos. La toxicidad vascular hepática de agentes alquilantes anticancerosos se potencia con otros quimioterápicos, y el riesgo de enfermedad venooclusiva por estos tratamientos es mayor si se aplica radioterapia previamente<sup>23</sup>

## 6. HIPOTESIS

La incidencia de las alteraciones de la función hepática en personas mayores de 18 años con tratamiento antineoplásico en el hospital de tercer nivel será baja a pesar de que el número de pacientes que presentan leucemia linfoblástica tipo B sea mucho mayor, se espera esto basado en que son pocos los casos de Dili por dicho tratamiento que se reportan en la literatura.

## 7. DISEÑO METODOLÓGICO

### 7.1. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional prospectivo de reporte de casos, ya que los datos necesarios para el estudio fueron obtenidos de la historia clínica de cada uno de los pacientes hemato-oncológicos que recibieron el mismo esquema de tratamiento en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo 2022-1 y 2022-2, que permitió evidenciar la frecuencia de las alteraciones de las enzimas hepáticas por medio de pruebas de función hepática y se realizó una descripción detallada de cada caso.

### 7.2. ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, ubicado en la ciudad de Neiva, Colombia. Es un centro hospitalario público, que presta servicios de salud de alta complejidad, ofrece el mejor servicio en salud del sur de este país y es una entidad pública de categoría especial, descentralizada del Departamento del Huila<sup>24</sup>.

### 7.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

En este estudio se utilizó un muestreo por criterio. Se estudiaron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica tipo B por el laboratorio del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva – Huila y que se hayan realizado tratamiento quimioterapéutico quimioterapia de inducción mediante asparaginasa en la unidad oncológica del mismo hospital.

#### 7.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con quimioterapia de inducción con asparaginasa
- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B.
- Pacientes que presentaran alteraciones del perfil hepático

#### 7.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con exposición a otros hepatotóxicos.
- Pacientes con diagnóstico hemato-oncológico que no se encuentren dentro del año a los que se encuentra sujeto este estudio.
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión portal

#### 7.4. ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

7.4.1. Sesgo de medición: Información recolectada directamente por el autor, entrenado en la interpretación de los resultados basado en los parámetros del laboratorio.

7.4.2. Sesgo de selección: Realizar una búsqueda de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B y se cruza con la base de datos de reportes de pruebas serológicas del laboratorio clínico del hospital evitando así la pérdida de pacientes y depurando aquellos que no tenían confirmado el diagnóstico.

7.4.3. Sesgo de confusión: Se tendrá en cuenta si el paciente ha tenido historia de toxicidad y/o alteración hepática previa al tratamiento quimioterapéutico con asparaginasa tomado en la unidad oncológica del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

## 7.5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica empleada en este proyecto de investigación es la revisión documental, en la cual se analizarán las historias clínicas de pacientes adultos años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el periodo 2022-1–2022-2, con diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica (leucemia linfoblástica tipo B) y que reciben quimioterapia de inducción mediada con asparaginasa.

Posterior de la aprobación del comité ética, se esperó el reporte de casos que presentaron estas alteraciones en los pacientes que consultaban en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante 2022 – 1 y 2022 – 2 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo B y tratamiento de inducción con asparaginasa.

## 7.6. INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El instrumento que utilizaremos para la recolección de la información necesaria para el desarrollo del presente proyecto fue elaborado mediante un formato de cuestionario, teniendo en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas consideradas necesarias para el cumplimiento de los objetivos del proyecto, se incluyeron en el instrumento variables sociodemográficas como: edad, género, estrato social y lugar de procedencia, además de las variables del perfil hepático en donde se tuvieron en cuenta las enzimas más relacionadas con daño hepático según la literatura universal. Las preguntas diseñadas fueron en su mayoría abiertas (Anexo A).

## 7.7. PRUEBA PILOTO

Se realizó utilizando el instrumento creado para la recolección de la información (cuestionario) por medio de la historia clínica de un paciente que cumplía con los criterios de inclusión, y de esta manera se determinaron los datos sociodemográficos y características de las alteraciones hepáticas; con base en esto se pudo evidenciar que sí era posible realizar la investigación, y lograr el objetivo principal que era identificar la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en pacientes adultos con tratamiento antineoplásico (quimioterapia de inducción de asparaginasa) del Hospital de Neiva.

## 7.8. FUENTES DE INFORMACIÓN

El estudio tuvo en cuenta las historias clínicas de los pacientes adultos que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila en el periodo 2022 -1 a 2022 - 2, con diagnóstico de Leucemia linfoblástica tipo B y que reciben tratamiento de inducción con asparaginasa y que presentan alteraciones del perfil hepático con ecografía hepatobiliar, por ende, se trata de una fuente de información indirecta.

## 7.9. PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

No se utilizan software de análisis de datos ya que el tamaño de muestra no es representativo ya que durante el periodo estudiado (2022 – 1 a 2022 – 2) sólo se presentaron 3 casos de alteración del perfil hepático en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B y tratamiento de inducción con asparaginasa.

## 7.10. ASPECTOS ÉTICOS

7.10.1. Alcance: Este proyecto tiene como alcance brindar información sobre la incidencia de hepatotoxicidad por medicamentos antineoplásicos, como también describir las características sociodemográficas de los pacientes que hagan parte de este proyecto. La finalidad de este proyecto es realizar un artículo que pueda llegar a publicarse en una revista científica.

7.10.2. Riesgo: Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, en mediante el cual se clasifica el riesgo en investigación, la presente es una investigación sin riesgo, pues se hará una revisión documental retrospectiva de las historias clínicas. No se realiza ninguna intervención, que implique riesgo moral, psicológico, social, jurídico y financiero.

7.10.3. Costo – Beneficio: El costo será autofinanciado por los investigadores, no se solicitará apoyo económico al hospital, ni a los participantes del estudio. Se tiene como precedente que no se cuenta con mucha literatura sobre este tema, por lo tanto, los beneficios serían múltiples debido a que se fortalece los conocimientos en el área de investigación y se obtienen nuevos conocimientos para brindar un tratamiento más adecuado a los pacientes hemato-oncológicos, lo que lo que contribuirá a la comunidad científica y académica con nuevo conocimiento.

7.10.4. Impacto: El impacto de este proyecto de investigación es positivo debido a que genera nuevos conocimientos para la comunidad académica y científica, de esta manera se tendría un mejor abordaje clínico para con esta

población, se espera caracterizar mucho más detalladamente la presentación de estos casos en la región y propiciar la modificación de guías y protocolos de actuación en el área clínica, además, llevar a cabo el esparcimiento de este conocimiento en conferencias o congresos de salud. Para los investigadores una profundización académica en el tema y la posibilidad de publicar en revistas indexadas como también permitir a los co-investigadores obtener el título de médico general.

7.10.5. Confidencialidad de la información: El investigador principal y los coinvestigadores firman un acuerdo de confidencialidad (adjunto en anexos), donde se comprometen a salvaguardar y a no compartir la información recopilada a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

7.10.6. Conflictos de interés: No existe ningún tipo de conflicto de interés para el investigador principal ni para los coinvestigadores, en la realización y publicación del proyecto de investigación que lleva como nombre Alteraciones del perfil hepático en pacientes adultos con tratamiento antineoplásico en un hospital de tercer nivel de Neiva.

## 8. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 25 pacientes con leucemia linfoblástica tipo B que cumplían con los criterios de inclusión, sin embargo, sólo 3 de ellos desarrollaron daño hepático inducido por medicamentos, sus casos se presentan a continuación:

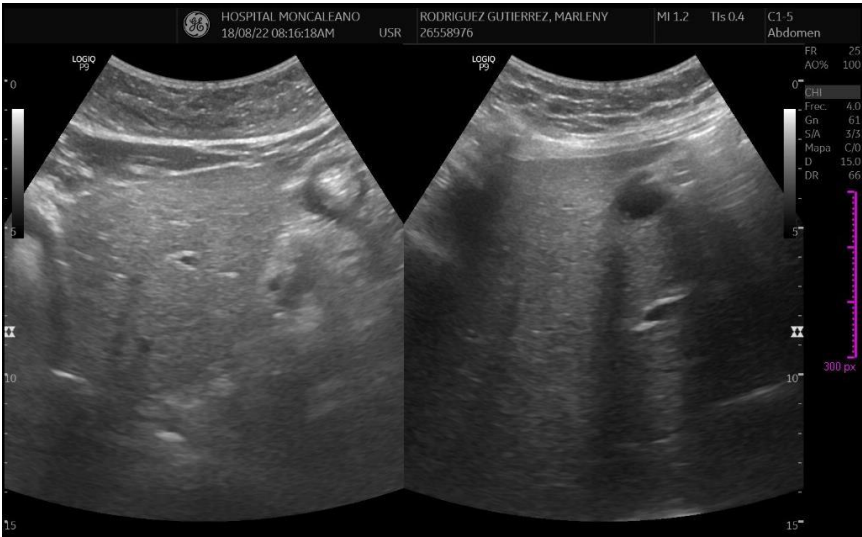
### 8.1. CASO 1

Paciente femenina de 61 años ingresó por síntomas B y síndrome anémico severo (bicitopenia severa) de 2 meses de evolución. Mediante estudios citofluorométricos, se confirmó el diagnóstico de LLA tipo B BCR ABL negativo clasificada de alto riesgo por edad. Se inicia tratamiento quimioterapéutico intensivo con terapia de inducción a la remisión mediante el esquema PETHEMA, este proceso se caracterizó por un leve aumento de ALT, con valores de 44,9 UI/L y aparición de dolor abdominal y estreñimiento el día correspondiente al primer bloque de asparaganisa, se suspendió la sesión y se instauró manejo de su cuadro abdominal. Ante la buena respuesta y mejoría clínica representada por estabilidad hemodinámica y dolor abdominal controlado; se reinició el tratamiento quimioterapéutico intensivo desde el día 22.

Una semana tras el inicio de quimioterapia, se presentó hiperbilirrubinemia, hipertransaminemia y niveles de fosfatasa alcalina [FA] cercanos a 400 UI/L. La ecografía hepatobiliar concluyó esteatosis hepática sin dilatación de la vía biliar (Figura 2) excluyendo enfermedades de origen biliar y hepático. Se consideró DILI colestásico, se instauró tratamiento con NAC, colestiramina y ácido ursadeoxicólico; una semana después se logró mejoría de la bioquímica hepática y resolución de cuadro clínico, por lo que se reinició el esquema de inducción.

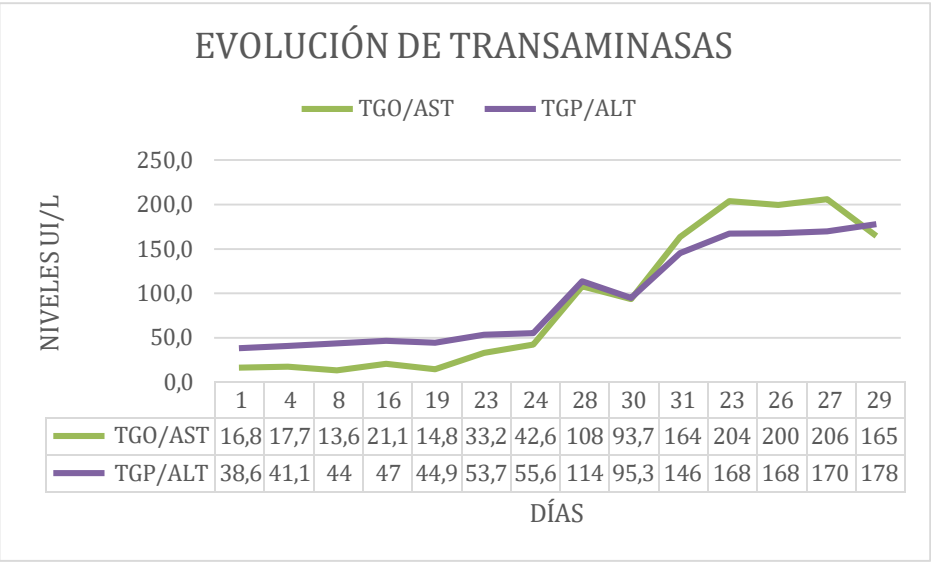
Finalmente, el aspirado y biopsia de medula ósea de revaloración reportó una población linfoide madura sin atipia sin presencia de blastos, es decir, una remisión completa morfológica y enfermedad residual indetectable, razón por la cual se da egreso con recomendaciones y signos de alarma.

Figura 2. Ecografía hepatobiliar



Nota: Hígado morfológicamente normal con aumento de su ecogenicidad en forma generalizada sin evidencia de lesiones focales intraparenquimatosas y sin dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática.  
Fuente: Carestream Vue Motion.

Tabla 1. Evolución de transaminasas con descripción de los días de quimio inducción.



TGO/AST: Aspartato aminotransferasa, TGP/ALT: Alanina aminotransferasa

DÍA 16: Primera dosis del primer bloque de asparaginasa

DÍA 19: Suspende quimioterapia por cuadro de dolor abdominal

DÍA 28: ECO HEPATOBILIAR por alteración del perfil hepático

DÍA 31: Reinicio de terapia intensiva (DÍA 22)

DÍA 26: DILI COLESTÁSICO en manejo con NAC, Colestiramina y Ursacol

DÍA 29: Perfil hepático con descenso de transaminasas y bilirrubinas

Nota. La leyenda que acompaña el gráfico describe los sucesos más relevantes durante tratamiento quimioterapéutico en relación con valores de transaminasas.

TGO/AST: aspartato – aminotransferasa; TGP/ALT: alanina-aminotransferasa.  
Fuente: Elaboración propia.

## 8.2. CASO 2

Femenina de 29 años con cuadro clínico de 2 meses de evolución consistente en síndrome constitucional, síntomas B, pancitopenia, en analítica sanguínea de ingreso. Se confirmó el diagnóstico de LLA de precursores B con BCR ABL negativo mediante aspirado, biopsia de medula ósea, citometría y cariotipo.

Se inició terapia de inducción con una bioquímica hepática dentro de los límites normales, sin embargo, se tuvo que interrumpir el tratamiento quimioterapéutico dejando pendiente la administración del último bloque de asparaginasa debido a múltiples episodios de neutropenia febril sumados a procesos infecciosos como celulitis, flebitis hasta bacteremia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA, por sus siglas en inglés) con (TGO/AST de 93,4 UI/L y TGP/ALT de 55,5 UI/L) durante la terapia. La Junta de Hematología planteó el reinicio de la terapia ante la resolución de síndrome febril y mejoría clínica, sin embargo, las pruebas de función hepática reportaron ascenso persistente y progresivo de los niveles de transaminasas mayor a tres veces el valor normal y ascenso de cifras hemoperiféricas, lo que evitó su administración. Estudios complementarios, como la ecografía hepatobiliar arrojaron hallazgos normales en vía biliar y hepática, tal como se observa en figura 3, descartando así enfermedades hepáticas subyacentes y considerando DILI hepatocelular.

Finalmente, se decidió no administrar la última dosis de asparaginasa e iniciar tratamiento con NAC, los niveles de transaminasas disminuyeron y la complicación resolvió. La citometría de revaloración documentó una población linfocítica madura sin atipia con la presencia de 0,057% de linfoblastos, es decir, una remisión completa según inmunofenotípica y egreso hospitalario.

Figura 3. Ecografía hepatobiliar



Nota: Morfología hepática normal, ecotextura homogénea y vías biliares intra y extrahepáticas de calibre normal.

Fuente: Carestream Vue Motion.

### 8.3. CASO 3

Paciente masculino de 26 años con cuadro clínico de 2 meses de evolución consistente en síntomas B y cefalea hemicraneana izquierda acompañado paraclínicos de ingreso que reportan pancitopenia, neutropenia febril, y transaminasas elevadas con valores de AST de 122.4mg/dL y TGP 146.3mg/dL. Se inicia cubrimiento antibiótico empírico más profilaxis antiviral y antifúngica ante neutropenia febril. El reporte de citometría de flujo documenta LLA de precursores B con BCR ABL negativo con indicación de protocolo PETHEMA de alto riesgo.

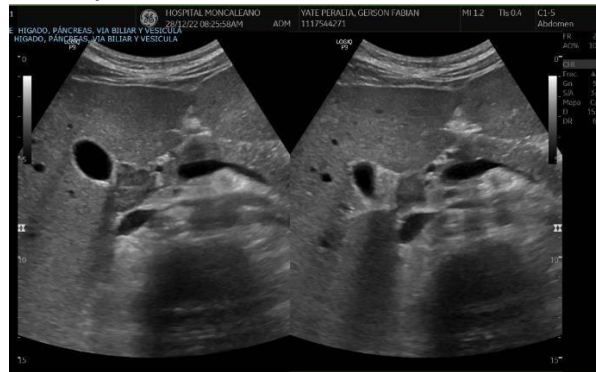
Al octavo día de terapia de inducción se consideró DILI mixto debido al aumento de ecogenicidad hepática en forma difusa con hepatoesplenomegalia sin alteración en vía biliar vista en ecografía hepatobiliar (Figura 4) y función hepática con transaminasas (Tabla 2) y FA persistentemente elevadas. Ante esto, se estableció tratamiento con NAC hasta el día 13 de terapia que presentó mejoría del perfil hepático.

Posterior a disminución de biomarcadores hepáticos, se continúa con primer bloque de asparaginasa. Perfil hepático con descenso de fosfatasa alcalina y normalización de transaminasas. Sin embargo, el día que le correspondía la quinta dosis de asparaginasa fue suspendida por presentar fiebre, hasta que tuvo resolución del proceso infeccioso, ya que se evidenció lesión de celulitis en el pie izquierdo. Al reinició del tratamiento, 9 días después, se reportó una leve reacción alérgica cutánea posterior a la administración de asparaginasa por lo que se suspendió

infusión y se indicó la administración de dosis de hidrocortisona y se realizó el cambio a la presentación aspergilada.

Finalmente, el paciente culmina el tratamiento y se le realiza citometría de revaloración, la cual reportó una población linfocitaria madura sin atipia, sin presencia de blastos ni signos de displasia, es decir, una remisión completa morfológica. Se le da egreso con recomendaciones y signos de alarma.

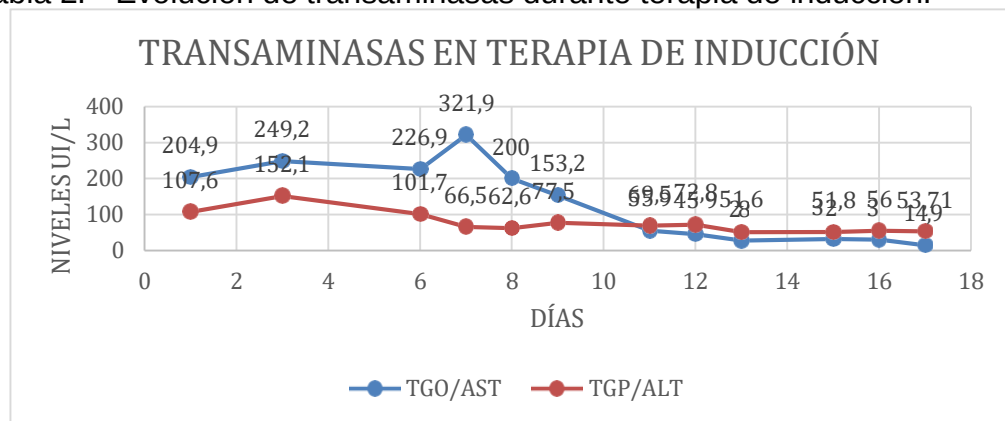
Figura 4. Ecografía hepatobiliar



Nota: Hígado morfológicamente normal con aumento de la ecogenicidad en forma difusa atribuible a su patología de base VS esteatosis hepática con hepatoesplenomegalia leve sin alteración en vía biliar.

Fuente: Vue PACS.

Tabla 2. Evolución de transaminasas durante terapia de inducción.



Nota. Esta gráfica muestra el aumento de enzimas hepáticas los primeros días de quimioterapia que a partir del octavo día de inducción muestra descenso progresivo de estas pruebas de función hepática respondiendo al manejo con N acetilcisteína.

## 9. ANALISIS DE RESULTADOS

Se determinó que la incidencia de pacientes con leucemia linfoblástica tipo B que presentaron alteraciones de la función hepática con tratamiento antineoplásico en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva en el año 2022 fue del 12%.

Se evidenció que los pacientes que desarrollaron daño hepático inducido por medicamentos se encuentran dentro del rango de edad de alto riesgo, es decir son menores de 30 y mayor de 60 años. Se presentaron los 3 tipos de DILI conocidos (hepatocelular, colestásico y mixto).

El motivo de consulta de todos al ingreso fueron síntomas B, citopenias (anemia y trombocitopenia), síndrome constitucional y el caso masculino presentó además cefalea hemicraneana izquierda y neutropenia febril al momento del ingreso a nuestra institución.

Durante el tratamiento quimioterapéutico 2 pacientes cursaron con complicaciones de tipo infeccioso y otro caso con constipación acompañado de alteraciones del perfil hepático representado por hiperbilirrubinemias, transaminitis y elevación de fosfatasa alcalina que llevó a la suspensión de la administración de potenciales hepatotóxicos y ajuste de medicación con NAC hasta que se logró la disminución de los valores de enzimas hepáticas y resolución de cuadros clínicos.

Respecto a la ecografía hepatobiliar, 2 de los pacientes presentaron aumento de la ecogenicidad hepática de forma difusa compatible con esteatosis hepática, el caso masculino además presentó una hepatoesplenomegalia, sin embargo, ninguno reportó alteración en la vía biliar ni hepatopatías.

La revaloración de medula ósea se realizó mediante citometría de flujo reportando remisión completa en 2 pacientes de tipo morfológica al no encontrar blastos en la muestra y en el otro paciente se reportó remisión por inmunofenotípica, por identificar <0,1% linfoblastos (0,057% células).

Todo esto lo podemos ver más en detalle en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de resultados obtenidos en la revisión de los casos

| CASO | EDAD<br>(en años) | MOTIVO DE CONSULTA                                                                       | TIPO DILI     | COMPLICACIONES DURANTE QUIMIOTERAPIA                                         | TTO DILI                                          | REPORTE ECOGRAFÍA                                                        | REMISIÓN                                                          |
|------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1    | 61                | Síntomas B + síndrome anémico                                                            | Colestásico   | Cuadro abdominal (estreñimiento)                                             | NAC, Colestiramina y Ursacol                      | Esteatosis hepática <b>(Figura 1)</b>                                    | Morfológica completa                                              |
|      |                   |                                                                                          |               |                                                                              |                                                   |                                                                          | No presencia de blastos y población linfocítica madura sin atipia |
| 2    | 29                | Síntomas B + síndrome constitucional + anemia, pancitopenia y trombocitopenia            | Hepatocelular | Neutropenia febril + procesos infecciosos (celulitis, bacteremia y flebitis) | NAC y suspensión de último bloque de asparaginasa | Morfología normal. Sin dilatación de la vía biliar <b>(Figura 2)</b>     | Población linfocítica madura sin atipia y 0,057% de linfoblastos  |
| 3    | 26                | Síntomas B + cefalea hemicraneana izquierda + neutropenia febril + pancitopenia + anemia | Mixto         | Neutropenia febril                                                           | NAC y suspensión hepatotóxicos                    | Aumento de ecogenicidad difusa + hepatoesplenomegalia. <b>(Figura 3)</b> | <b>EN ESPERA DE REMISIÓN</b>                                      |

DILI: Daño hepático inducido por medicamentos, TTO: Tratamiento, NAC: N acetilcisteína Fuente: Elaboración propia

## 10. DISCUSIÓN

El DILI se divide en reacciones intrínsecas e idiosincrásicas, con base en su dependencia de la dosis y predictibilidad. La hepatotoxicidad intrínseca es dosis dependiente, por lo que puede predecirse una vez que se ha consumido una concentración umbral específica.<sup>25</sup> Los efectos idiosincrásicos se manifiestan sólo en algunos individuos, en ocasiones de manera no dependiente de la dosis e incluso tras un período de tolerancia al fármaco. Tiene las características de una reacción de hipersensibilidad (hepatitis alérgica a fármacos)<sup>26</sup>. La hepatotoxicidad aquí reportada es de tipo idiosincrásico, pues el daño hepático se caracterizó por presentarse tras un período de tolerancia y con aumento de enzimas hepáticas, específicamente, bilirrubinas, transaminasas y FA consecuencia de un metabolismo anormal del fármaco ya sea por edad o por patología de base, en este caso leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B, esta es una neoplasia clonal maligna de las células B progenitoras que produce falla medular y pancitopenia por reemplazo de las células tumorales con presencia de >20% de linfoblastos en la médula ósea según la OMS. Sin tratamiento, la enfermedad avanza con rapidez y es fatal<sup>27</sup>. Los esquemas de quimioterapia Hyper-CVAD, GRAALL-2003, MRC UKALL XII/ECOG E2993; GMALL y PETHEMA son los que se han utilizado con mayor frecuencia y con los que se cuenta con mayor experiencia en Colombia, sin embargo, la utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes<sup>28</sup>. Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos (gen BCR/ABL), la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes<sup>29</sup>. Los pacientes reportados en este artículo se clasificaron como LLA de alto riesgo por edad, ya que se presentan en mayores de 60 y menores de 30 años.

En la institución de tercer nivel donde se prestó la atención de los casos cuenta con la unidad de cancerología, la cual brinda servicios integrales para el tratamiento del cáncer, para el tratamiento de LLA, la ESE realiza el Programa Español de Tratamiento en Hematología, también conocido por sus iniciales como PETHEMA (Figura 1)

Un episodio de DILI se puede caracterizar como hepatocelular, mixto o colestásico basado en el valor R, el cual se define como la relación entre la ALT (alanina aminotransferasa) sérica y elevaciones de FA. Esta patología puede imitar la mayoría de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas, razón por la cual se incluyó a la ecografía hepatobiliar como ayuda diagnóstica para descartar enfermedades hepáticas subyacentes. La ALT sérica es más específica que la detección de AST y el monitoreo del daño hepático, independientemente de la causa<sup>30</sup>. Los perfiles hepáticos realizados a los pacientes arrojaron mayor tendencia

al aumento de la ALT en relación con los niveles de AST. Además, de niveles de FA >400UI/L más transaminitis configuraban el DILI colestásico, como en el caso 1.

El fenotipo de DILI puede estar afectado por la edad, como el tipo colestásico que es común encontrarlo en pacientes mayores de 60 años coincidiendo con nuestra paciente del caso 1, mientras que el hepatocelular es más común en pacientes jóvenes como en los casos 2 y 3 con 29 y 26 años respectivamente. El riesgo en hombres y mujeres es similar, sin embargo, se ve aumentado en las mujeres, en este estudio 2 de los 3 casos son del género femenino.

Debido al compromiso infiltrativo de la medula ósea, se producen síntomas B, los cuales se presentan con pérdida de peso, diaforesis nocturna, hiporexia y compromiso del estado general, también anemia que conlleva al desarrollo de astenia, adinamia, disnea. La trombocitopenia puede condicionar sangrados en las mucosas, petequias o hematomas. La leucocitosis o leucopenia y en particular la neutropenia, pueden relacionarse con el desarrollo de fiebre la cual puede estar presente al diagnóstico hasta en el 11% de los casos y requiere tratamiento de manera inmediata<sup>31</sup>.

En relación con nuestro estudio, todos los pacientes ingresaron al HUHMP con síntomas B y síndrome anémico severo caracterizado por pancitopenias de 2 meses de evolución. Además, el caso masculino se presentó con cefalea hemicraneana izquierda indicando compromiso órgano específico asociado a síntomas B y neutropenia febril como el 11% de los casos reportados en la literatura.

Las leucemias agudas tipo B actualmente se clasifican, de acuerdo con la OMS en no especificada y con anormalidades genéticas como el BCR ABL, y es por esto por lo que, como parte del protocolo, en todos los casos se realizaron estudios citofluorométricos para identificar el riesgo y seleccionar el protocolo específico de tratamiento que dispone el PETHEMA, en nuestro caso fue el protocolo LAL-AR-2011, el cual trata a adultos BCR/ABL negativo.

La evaluación clínica, de laboratorio y de imágenes exhaustiva es crucial para la determinación de casos de DILI para ayudar a excluir otras causas más comunes de daño hepático. Una de las imágenes más utilizadas para el diagnóstico de DILI es la ecografía, la cual tiene algunos hallazgos característicos tales como la detección de lesiones focales, colestasis, evaluación de contenido graso intrahepático, fibrosis hepática y enfermedades de vías biliares. Las imágenes de ecografías hepatobiliar aquí vistas, coincidieron en hallazgos como aumento de ecogenicidad, con morfología hepática normal y sin dilatación de la vía biliar. Estas características reportadas y el antecedente de quimioterapia fueron determinantes para sospechar en hepatotoxicidad por medicamentos e identificar el tipo de daño hepático, es por esto por lo que uno de los criterios de inclusión de este artículo correspondía a la toma de ecografía hepatobiliar.

Según la guía de práctica clínica desarrollada en 2014 por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, una parte fundamental de la atención de los pacientes con LLA en particular, es la identificación y el tratamiento temprano de las complicaciones asociadas con la enfermedad, como las citopenias, síndrome de lisis tumoral y neutropenia febril.

Tal como lo vimos, la mayoría de las complicaciones presentadas en nuestros pacientes al ingreso hospitalario fueron la anemia normocítica y trombocitopenia moderada, manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes con LLA al momento de la presentación inicial (Min Salud, 2014). El desarrollo de neutropenia febril se presentó en 2 de los casos aquí reportados, bien sea al momento del ingreso o durante su estancia hospitalaria, las cuales fueron tratadas de manera temprana con antibiótico vía intravenosa, a dosis máxima. El manejo médico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda (etapas tempranas) debido a DILI idiosincrásico tienen una probabilidad <30% de supervivencia libre de trasplante y se ha demostrado que se benefician del tratamiento temprano con N-acetilcisteína (NAC)<sup>32</sup>. Teniendo en cuenta esto, todos nuestros pacientes al momento de diagnosticar el daño hepático fueron interrumpidos de todos los posibles agentes hepatotóxicos y al mismo tiempo se instauró tratamiento con NAC y control hepático estricto que mostraba descenso de enzimas hepáticas hasta resolución de complicación existente. El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas o CIOMS por sus siglas en inglés, recomienda a todos los pacientes oncológicos someterse a pruebas estándar de hígado en suero antes, durante y después de tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia o nuevos tratamientos dirigidos que causen daño hepático; la administración debe retrasarse o interrumpirse basado en hallazgos clínicos y/o resultados de pruebas bioquímicas séricas anormales preespecificados. (CIOMS, 2020)

Así pues, ante complicaciones comórbidas a la enfermedad neoplásica fueron suspendidos los hepatotóxicos incluida la asparaginasa, fluconazol, ondansetrón, y su reinicio se basó netamente en una buena evolución y mejoría clínica, de la mano por supuesto de la tendencia a la normalidad en los niveles de pruebas de función hepática.

Finalmente, el objetivo principal de este bloque es inducir la remisión completa mediante la eliminación de las células leucémicas o linfoblásticas de la médula ósea y de esta manera lograr restaurar la hematopoyesis normal, lo que se consigue en más del 95% de los pacientes al finalizar la inducción. Esta remisión se considera cuando presenta alguno de los siguientes:

- Morfológica. Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hemoglobina >100 g/L con independencia transfusional, granulocitos >1x10<sup>9</sup>/L, plaquetas >100x10<sup>9</sup>/L (sin necesidad de soporte) y médula ósea normocelular (M0), con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.

- Morfológica con recuperación incompleta. Los anteriores criterios, pero con neutropenia ( $<1 \times 10^9/L$ ) o plaquetopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ) residuales.
- Citogenética. Remisión completa morfológica con citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.
- Inmunofenotípica:  $<0,1\%$  células con inmunofenotipo leucémico<sup>33</sup>

Todos los pacientes presentaron remisión completa, el caso 1 se consideró morfológica pues no había presencia de blastos en la muestra, el caso 2 presentó menos de 0,057% de linfoblastos según inmunofenotipo y el último caso, al igual que el primero, presentó una remisión completa morfológica sin presencia de blastos ni signos de displasia.

## 11. CONCLUSIONES

La evaluación clínica, de laboratorio y de imágenes exhaustiva es crucial para la determinación de casos de DILI para ayudar a excluir otras causas más comunes de daño hepático. El seguimiento de quimioterapia citotóxica con el perfil hepático resulta muy útil a la hora de decisiones terapéuticas, pues al ser causante potencial de hepatotoxicidad, el restablecimiento de esta se hace teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y/o imagenológicos y/o resultados de pruebas bioquímicas séricas normales.

El desarrollo de la hepatotoxicidad inducida tiene una baja incidencia en estos pacientes, y se presenta en mayor proporción en mujeres, pues se presentaron los casos de 2 mujeres y un hombre, lo cual nos puede llevar a concluir que se presentan uno de los factores de riesgo no modificables más importantes, el género; pues se es bien sabido que el sexo femenino está mayormente expuesto a factores hormonales y metabólicos gracias a los estrógenos.

El debut de la presentación clínica de todos los pacientes atendidos en nuestra unidad fue síntomas B por 2 meses de evolución, anemia normocítica, trombocitopenia moderada tal como se reporta en la literatura. El tratamiento quimioterapéutico con el esquema PETHEMA, protocolo LAL-AR-2011 usado en nuestra institución está en vigilancia continua del perfil hepático y evolución clínica, pilares fundamentales para el diagnóstico de DILI. La remisión se logró en todos los casos reportados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- <sup>1</sup> Mónica Arévalo, del grupo académico de Linfomas de ACHO. Prevalencia de linfoma en Colombia. Noviembre 2020. Consultor Salud. Disponible en: <https://consultorsalud.com/prevalencia-de-linfoma-en-colombia/>
- <sup>2</sup> Cuenta de Alto Costo. Día mundial del Cáncer 2021. Fondo colombiano de Enfermedades de Alto Costo. 2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/dia-mundial-del-cancer-2021/>
- <sup>3</sup>
- <sup>4</sup> Jure C, Valera JM, Madariaga JA. Hepatotoxicidad colestásica asociada al uso de quimioterapia en esquema con lomustina. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Gastroenterol. Latinoam [Internet]. 2018 29 (3): 147-154. Disponible en: <https://gastrolat.org/hepatotoxicidad-colestasica-asociada-al-uso-de-quimioterapia-en-esquema-con-lomustina-report-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura/>
- <sup>5</sup> Morales M Laura, Vélez L Natalia, Muñoz M Octavio Germán. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Rev Col Gastroenterol [Internet]. Enero de 2016 [consultado el 16 de noviembre de 2020]; 31 (1): 36-47. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012099572016000100006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572016000100006&lng=en).
- <sup>6</sup> Chen, M., Borlak, J. y Tong, W. (2013). La alta lipofilia y la alta dosis diaria de medicamentos orales se asocian con un riesgo significativo de lesión hepática inducida por fármacos. Hepatología [Internet]. Diciembre de 2012. 58: 388-396. Disponible en <https://doi.org/10.1002/hep.26208>
- <sup>7</sup> Cano Paniagua A, Cifuentes Posada LM, Amariles Muñoz PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 19 de diciembre de 2017. 32(4):337-48. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/177>
- <sup>8</sup> Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. 1, 1-147. 2015. Bogotá D.C., Instituto Nacional de Cancerología. [Internet]. 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
- <sup>9</sup> Cano Paniagua A, Cifuentes Posada LM, Amariles Muñoz PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estucturada. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 19 de diciembre de 2017; 32(4):337-48. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/177>

---

Igualada Quintanilla Jesús, Romero Candel Gregorio, Tejada Cifuentes Francisco. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2016 Oct; 9(3): 159-166. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2016000300005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000300005&lng=es).

11

Contreras BJ, Poniachik TJ, Planzer DM, Lazarte CR, Smok SG, Oksenberg RD et al. Enfermedad hepática inducida por fármacos: patrones clínicos y patológicos en 33 casos. Rev. méd. Chile [Internet]. 2003 Oct, 131 (10): 1128-1134. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872003001000005&lng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001000005&lng=en). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003001000005>.

<sup>12</sup> Alonso-Bello CD y cols. Lesión hepática inducida por antirretrovirales. Rev Hosp Jua Mex 2018 [Internet]; 85(1): 49-56. 2017. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju181i.pdf>

<sup>13</sup> Cano Paniagua Alejandra. Epidemiología y factores asociados a la hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la IPS Universitaria Clínica León XIII [Internet]. Biblioteca digital. 2017. Disponible en: [http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra\\_2017\\_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf](http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra_2017_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf)

<sup>14</sup> Cáncer de la Sangre y de la Médula Ósea [Internet]. Miami Cancer Institute, Baptist Health South Florida. 2020 [citado 16 noviembre 2020]. Disponible en: <https://baptisthealth.net/sp/servicios-de-salud/servicios-de-cancer/paginas/atencion-para-el-cancer/canceres-adultos/cancer-de-la-sangre-y-de-la-medula-osea.aspx>

<sup>15</sup> Análisis de Situación del Cáncer en Colombia 2015 [Internet]. 2020 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/Situacion\\_del\\_Cancer\\_en\\_Colombia\\_2015.pdf](https://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf)

<sup>16</sup> Toscano, E. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores | Gastroenterología y Hepatología. El servier [Internet]. 2010 Enero [consultado el 15 de noviembre de 2020]; 33 (1): 54-65 <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-toxicidad-hepatica-inducida-por-nuevos-S0210570509004798>

<sup>17</sup> Tejada Cifuentes, F. Hepatotoxicidad por Fármacos [Internet]. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2010 [citado 16 noviembre 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006)

- 
- <sup>18</sup> Cano Paniagua, A. Epidemiología y factores asociados a la hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la IPS Universitaria Clínica León XIII [Internet]. bibliotecadigital. 2017 [citado 15 noviembre 2020]. Disponible en: [http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra\\_2017\\_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf](http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra_2017_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf)
- <sup>19</sup> Ghabril M, Fontana R, Rockey D, et al. Drug induced liver injury caused by intramuscular administered medications: the drug induced liver injury network (DILIN) experience [Internet]. J Clin Gastroenterol. 2013;47(6):553-8. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318276bf00>
- <sup>20</sup> Castell JV, Miñana MI. Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión [Internet]. Elsevier.es. Sept – Oct 2003 [citado 16 de noviembre de 2020]; 2 (5). Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=70000134>
- <sup>21</sup> Cano Paniagua A, Cifuentes Posada LM, Amariles Muñoz PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 19 de diciembre de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020]; 32(4):337-48. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/177>
- <sup>22</sup> Otero, M. R. Hepatotoxicidad por fármacos | Revista Española de Reumatología [Internet]. el servier. 2002, 15 marzo. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-hepatotoxicidad-por-farmacos-13040344>
- <sup>23</sup> Otero, M. R. Hepatotoxicidad por fármacos | Revista Española de Reumatología [Internet]. el servier. 2002, 15 marzo. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-hepatotoxicidad-por-farmacos-13040344>
- <sup>24</sup> Hospitalneiva.gov.co [Internet]. Neiva: Hospital Universitario Hernando Moncaleano. Disponible en <http://hospitalneiva.gov.co>
- <sup>25</sup> Stephens C, & Ortega-Alonso A, & M. Isabel L, & J. Andrade R (2016). Hepatotoxicidad por fármacos: epidemiología, fenotipos de expresión clínica y factores de riesgo. Nahum M, & Uribe M(Eds.), Hepatología. Conceptos básicos y clínicos. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1804&sectionid=123174197>
- <sup>26</sup> J.V. Castell y M.I. Miñana. HEPATITIS INDUCIDA POR TÓXICOS Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión. GH CONTINUADA. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2003. VOL. 2 N.º 5. [https://www.uv.es/jcastell/Hepatitis\\_por\\_%20toxicos.pdf](https://www.uv.es/jcastell/Hepatitis_por_%20toxicos.pdf)

---

<sup>27</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social y Departamento Administrativo de Ciencia, T. (2017). *Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años*. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>

<sup>28</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social y Departamento Administrativo de Ciencia, T. (2017). *Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años*. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>

<sup>29</sup> Tejada Cifuentes, Francisco. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 3(3), 177-191. Recuperado en 22 de diciembre de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es&tlng=es).

<sup>30</sup> Drug-Induced Liver Injury •. (2022, 20 diciembre). COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. <https://cioms.ch/publications/product/drug-induced-liver-injury/>

<sup>31</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social y Departamento Administrativo de Ciencia, T. (2017). *Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años*. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>

<sup>32</sup> Drug-Induced Liver Injury •. (2022, 20 diciembre). COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. <https://cioms.ch/publications/product/drug-induced-liver-injury/>

<sup>33</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social y Departamento Administrativo de Ciencia, T. (2017). *Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años*. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>

---

## ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de información

|                                                                                                                            |                                   |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| <b>ALTERACIONES DEL PERFIL HEPATICO EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL</b> |                                   |                            |
| <b>Características Sociodemográficas</b>                                                                                   |                                   |                            |
| <b>Edad:</b> _____<br><b>(años)</b>                                                                                        | <b>Género:</b> F: _____ M: _____  |                            |
| <b>Procedencia:</b>                                                                                                        | <b>Ciudad:</b> _____              | <b>Departamento:</b> _____ |
|                                                                                                                            | <b>Rural:</b> _____               | <b>Urbana:</b> _____       |
| <b>Estrato Socioeconómico:</b>                                                                                             | 1__2__3__4__5__6__                |                            |
| <b>Historia de hepatotoxicidad previa al tratamiento</b>                                                                   | <b>Sí:</b> _____ <b>No:</b> _____ |                            |
| <b>Alteración hepática previa</b>                                                                                          | <b>Sí:</b> _____ <b>No:</b> _____ |                            |
| <b>Hallazgos Paraclínicos</b>                                                                                              |                                   |                            |
|                                                                                                                            | <b>Valor ALT:</b> _____           | <b>Normal:</b> ____        |

|                           |                   |                 |
|---------------------------|-------------------|-----------------|
| ALT                       |                   | Aumentada: ____ |
| AST                       | Valor AST: _____  | Normal: ____    |
|                           |                   | Aumentada: ____ |
| FOSFATASA<br>ALCALINA     | Valor FA: _____   | Normal: ____    |
|                           |                   | Aumentada: ____ |
| BILIRRUBINAS<br>TOTALES   | Valor TBIL: _____ | Normal: ____    |
|                           |                   | Aumentada: ____ |
| BILIRRUBINAS<br>DIRECTA   | Valor DBIL: _____ | Normal: ____    |
|                           |                   | Aumentada: ____ |
| BILIRRUBINAS<br>INDIRECTA | Valor IBIL: _____ | Normal: ____    |
|                           |                   | Aumentada: ____ |