

CASOS CLÍNICOS

HEPATITIS MEDICAMENTOSA INDUCIDA POR METAMIZOL (DIPIRONA) Y VANCOMICINA POST ADMINISTRACIÓN DE ALTAS DOSIS DE METOTREXATO (MTX-HD) EN UN PACIENTE CON LLA B COMUN PHI (-) QUE CURSÓ CON ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA

DRUG-INDUCED HEPATITIS INDUCED BY METAMIZOL (DIPIRONE) AND VANCOMYCIN AFTER ADMINISTRATION OF HIGH DOSE METHOTREXATE (MTX-HD) IN A PATIENT WITH COMMON B ALL PHI (-) WHO COURSED WITH NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS

Guillermo Omar Rocabado Calizaya*; Nadezhda Mamani Sangueza**;
María Angela Panozo de los Ríos***; Rosaly Silvia Chambi Apaza****; Stephanie Ruilowa Cespedes*****

RESUMEN:

Los cuadros de hepatitis medicamentosa en pacientes con neutropenia febril a causa de quimioterapia y fármacos potencialmente hepatotóxicos, son muy poco reportados en nuestro medio, el caso descrito a continuación presenta una serie de complicaciones graves en un paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) que recibió altas dosis de metotrexato, metamizol y vancomicina. En el presente caso clínico, el paciente recibió quimioterapia según esquema BFM/GATLA 2020, a base de MTX-HD (1.5 g/m²) en infusión continua, a las 24 horas el paciente presentó deposiciones líquidas, fiebre y dolor abdominal. Se constató neutropenia moderada y debido a su estado febril, se inició tratamiento con metronidazol y vancomicina.

El paciente desarrolló signos de shock séptico y enterocolitis neutropénica, con elevación de las enzimas hepáticas y pancitopenia. Los estudios de laboratorio mostraron acumulación de metotrexato y niveles elevados de metabolitos de metamizol y el fármaco vancomicina. El estudio de marcadores inflamatorios IL-1 β , NF- κ B y TNF- α , orientaron una toma de decisión acorde a hipótesis planteada de daño hepático con complicación de enterocolitis neutropénica, el mismo fue corroborado por TAC abdominal que mostró engrosamiento de la pared del colon y edema periportal, asociado a hepatomegalia, hepatitis y enterocolitis neutropenica.

El uso simultáneo de metamizol y vancomicina en un paciente que recibió MTX-HD puede haber contribuido al daño hepático severo que experimentó el paciente. La acumulación de metabolitos tóxicos y la hepatotoxicidad de ambos fármacos, en conjunto con los efectos del metotrexato, fueron factores determinantes en la progresión clínica desfavorable.

* Ph.D. P.D. Farmacólogo Clínico, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano IOOB, Santa Cruz Bolivia.

** M.D. Esp. Oncohematología, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano IOOB, Santa Cruz Bolivia.

*** M.D. Esp. Oncohematología, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano IOOB, Santa Cruz Bolivia.

**** M.D. Esp. Medicina Interna, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano IOOB, Santa Cruz Bolivia.

***** M.D. Esp. Diagnostico por imágenes, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano IOOB, Santa Cruz Bolivia.

Nombre y Dirección del autor responsable:

Guillermo Omar Rocabado Calizaya.

Teléfono celular: 79553854

E-mail: guillermo.rocabado@gmail.com

ABSTRACT:

Cases of drug-induced hepatitis in patients with febrile neutropenia due to chemotherapy and potentially hepatotoxic drugs are rarely reported in our setting. The case described below presents a series of serious complications in a patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who received high doses of methotrexate, metamizole, and vancomycin. In this clinical case, the patient received chemotherapy according to the BFM/GATLA 2020 regimen, based on high-dose methotrexate (1.5 g/m²) by continuous infusion. After 24 hours, the patient presented with loose stools, fever, and abdominal pain. Moderate neutropenia was observed, and due to the patient's febrile state, treatment with metronidazole and vancomycin was initiated.

The patient developed signs of septic shock and neutropenic enterocolitis, with elevated liver enzymes and pancytopenia. Laboratory studies showed methotrexate accumulation and elevated levels of metamizole metabolites and vancomycin. The study of inflammatory markers IL-1 β , NF- κ B, and TNF- α guided the decision to treat the patient, supporting the hypothesis of liver damage complicated by neutropenic enterocolitis. This was corroborated by an abdominal CT scan, which showed colon wall thickening and periportal edema, associated with hepatomegaly, hepatitis, and neutropenic enterocolitis.

The concurrent use of metamizole and vancomycin in a patient receiving high-dose methotrexate (MTX-HD) may have contributed to the severe liver damage experienced by the patient. The accumulation of toxic metabolites and the hepatotoxicity of both drugs, in conjunction with the effects of methotrexate, were determining factors in the unfavorable clinical progression.

PALABRAS CLAVE: MTX (Metotrexato), HD (Altas Dosis), TAC (Tomografía Axial Computarizada), CYP (Citocromo), TN- α (Factor de necrosis tumoral α), NF- κ B (Factor nuclear κ b), IL-1 β (Interleucina 1 B), UV/Vis (Ultravioleta/visible).

INTRODUCCIÓN

El uso de antimetabolitos altamente específicos como el metotrexato a dosis altas (MTX-HD) en patologías como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) por vía intravenosa (IV) son fundamentales con el riesgo de producir complicaciones neurológicas, gástricas, hematológicas, renales y hepáticas entre otras. Este último se ve incrementando en pacientes con metabolismo lento y polimedicados. El uso de metamizol (dipirona) asociado con vancomicina en pacientes que recibieron quimioterapia puede generar hepatotoxicidad muy pocas veces descrito, estos son fármacos de uso frecuente como antipirético, analgésico y antiinflamatorio en el caso del metamizol y la vancomicina como antibiótico glucopéptido bactericida de amplio espectro. Es muy importante destacar que estos fármacos deben ser cuidadosamente administrados o evitar su indicación en pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico como el metotrexato a dosis altas (MTX-HD) puesto que este suele producir alteración en las enzimas hepáticas tras su acumulación, esto se debe a que metamizol (dipirona) es rápidamente metabolizado por oxidación a 4-a-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA) y 4-aminoantipirina (4-AA), los tres primeros incluyendo al fármaco no metabolizado

perturban la actividad linfocitaria debido a su efecto tóxico. Si bien metamizol es potencialmente hepatotóxico, es metabolizado por CYP2D6 que es parte de la familia de proteínas del citocromo P450 responsable de descomponer muchos medicamentos de uso frecuente. Se han notificado casos de hepatitis aguda medicamentosa de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con metamizol, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Su eliminación es más del 90 % de la dosis por la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación es de 10 horas y muestran una farmacocinética no lineal lo que orienta a parámetros LADME cambiantes. La vancomicina por su parte es excretada por filtración glomerular, recuperándose en la orina un 80% de la dosis administrada pasada las 24 horas, y una pequeña cantidad en las heces, no se metaboliza y se elimina como droga intacta. Cuando se administra por vía oral, debido a la muy baja biodisponibilidad de este antibiótico, la mayor parte se elimina en las heces; vancomicina puede producir una enterocolitis pseudomembranosa y hepatitis tóxica secundaria a glucopéptidos; el aclaramiento plasmático es de aproximadamente 0,058 l/kg/h y el aclaramiento renal de 0,048 l/kg/h y en las primeras 24hrs, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta por la orina a través de la filtración glomerular y su vida media

de 6 a 12 horas, por lo que deberá evitarse la administración conjunta o posterior a MTX-HD y otros antineoplásicos ya que pueden generar daño hepático. La lesión hepática inducida por fármacos, puede producirse como efecto secundario a la administración de cualquiera de estas drogas, el riesgo aumenta si se administran en simultáneo y agravaría el cuadro en pacientes en tratamiento con antimetabolitos como el metotrexato o que hayan recibido quimioterapia MTX-HD sin considerar los niveles post quimioterapia.

En este trabajo se describe el caso de hepatotoxicidad medicamentosa secundario a Metamizol y Vancomicina en interacción con altas dosis de metotrexato en un paciente LLA-B, en el mismo que se realizó la cuantificación de la expresión y actividad enzimática, determinando niveles de metamizol y vancomicina, guiado por ensayos cuali-cuantitativos de TN-F α , NF- κ B e IL-1 β por fluorometría, y Espectrofotometría UV/Vis. Asociado a esto se realizó controles de laboratorio y estudios de imágenes concluyendo en la presencia de daño hepático farmacológico y por tanto se recomienda evitar el uso simultáneo para no tropezar con este tipo de complicaciones clínicas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 43 años de edad de sexo masculino, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B común Phi negativo en agosto de 2024, recibió quimioterapia esquema BFM/GATLA 2020 de inducción e intensificación con enfermedad residual medible no detectable de 0.001% de células patológicas. Posteriormente continuó con el tratamiento de consolidación con altas dosis de metotrexato (MTX-HD) recibió 3 dosis con intervalos de 15 a 21 días con buena tolerancia. En marzo de 2025 se internó para recibir la 4ta consolidación con MTX-HD a dosis de 1.5 gr/m² en infusión continua por 24hrs por vía endovenosa y posteriormente rescates con leucovorina por vía endovenosa. A las 24hrs de finalizada la infusión de metotrexato intercurrió con deposiciones líquidas (frecuencia mayor a 6 en 24hrs) asociado a fiebre mayor a 38°C y dolor abdominal. Se tomaron pancultivos y a nivel de laboratorio se constató neutropenia moderada 0.9 10³/ul, la escala de MASSC para neutropenia febril fue de 18 puntos (riesgo alto) por lo que inició tratamiento con metronidazol y vancomicina EV a dosis plena, se descartó infección por *Clostridium difficile*. Por los registros febriles recibió metamizol por vía EV como antipirético (al no contar con paracetamol

en ampollas en el seguro universal de salud y con dificultad económica del paciente para comprar el mismo). Días después el paciente intercurrió con signos de shock séptico, en la tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis con contraste (TAC) se evidenció engrosamiento de la pared del colon transverso y a nivel de laboratorio pancitopenia con alteración de transaminasas x3 por lo que requirió su pase a unidad de terapia intensiva con cuadro de enterocolitis neutropénica. Durante la internación evolucionó desfavorablemente con ascenso progresivo de las enzimas hepáticas, elevación de bilirrubina a predominio directo y pancitopenia pasando de Hto 40%, HB 13gr/dl, GB 4300/mm³, N 15%, L 64%, Pla α 39.000/mm³, BiT 0,85 mg/dL, TGO 80U/L y GPT 140 U/L, Creatinina 0.9 mg/dL, Urea 25 mg/dL a valores de Hto 21%, Hb 6.9gr/dl, VCM 86, HCM 27, GB 300/mm³, Pla α 14.000/mm³, TP 56%, APTT 50, Dimero D 6.4mg/dl, BiT 12.52 mg/dl, BiD 6.56 mg/dl, TGO 256 U/L, TGP 133 U/L, GGT 444 U/L.

Se realizó la cuantificación de metotrexato sérico cuyos resultados mostraron una [C] de 0.935 umol/L con acumulación del mismo, la actividad Enzimática fue de 89% y su expresión enzimática fue de 6.4 veces más de lo normal, por lo que se adicionó rescates de leucovorina EV. A su vez se pudo determinar IL-1b [C] de 1.26 ng/ml, NF- κ B [C] de 2.32 ng/ml y TN-Fa [C] de 2.58 ng/ml, estos parámetros elevados y que nos orientaron a la hipótesis de hepatitis medicamentosa. También se realizó determinación de metabolitos de metamizol los niveles identificados en rangos de 200 a 300 nm para metabolitos y 257-258 nm para metamizol mostraron una [C] de 0,064 mg/L, para metamizol no debiendo exceder este de 0,037 mg/L, lo que deriva en la acumulación de 4-a-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA), metabolitos altamente hepatotóxicos, a quienes se responsabiliza del daño hepático. A la par se determinó la concentración de vancomicina, esta fue de [C] 32 mg/L y el rango no debería ser mayor a 20 mg/L puesto que vancomicina es potencialmente hepatotóxico condujo conjuntamente con los metabolitos de metamizol y MTX retenido a desencadenar un cuadro de hepatitis medicamentosa y enterocolitis neutropénica que fue corroborada con imágenes de TAC de abdomen donde se puede apreciar en la Fig. 1. una ligera disminución de la atenuación alrededor del sistema portal (edema periportal), asociado a hepatomegalia, mide 18cm a de la línea medioclavicular, y líquido periesplénico.

En la Fig. 2a corte axial y b coronal se observa engrosamiento mural difuso de colon transverso, descendente y sigmoides con patrones de realce de tipo “atenuación en blanco (colon transverso) y signo del halo de agua (colon sigmoides)” y que se asocia a congestión mesentérica, sugiriendo enfermedad inflamatoria intestinal (EII) aguda. En ese contexto se suspendió la vancomicina y metamizol así como cualquier otro fármaco que tuviera acción desfavorable sobre el hígado, con el fin de sacar al paciente del cuadro clínico en el que se encontraba. En los hemocultivos x2 se obtuvieron de rescate *Acinetobacter baumannii* multirresistente por lo que quedo en tratamiento con colistin fármaco sin antecedentes de perturbación hepática. Es muy importante señalar que la colitis neutropénica es una enfermedad grave que puede ser mortal, con una tasa de entre 30% y 50% que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, como aquellos con neoplasias hematológicas. Siendo los factores de riesgo, neutropenia, inmunodepresión y quimioterapia, que puede lesionar la mucosa intestinal.

DISCUSIÓN

El manejo farmacoterapéutico adecuado y la pronta intervención al paciente con sospecha de complicaciones hepáticas, secundario a la administración de fármacos hepatotóxicos como metamizol y vancomicina, post administración de quimioterapia a base de MTX-HD, son de elemental importancia con el fin de evitar el agravamiento del cuadro clínico. Al contar con los estudios de los niveles de metotrexato sérico [C] de 0.935 $\mu\text{mol/L}$ que oriento a una acumulación de MTX, los estudios enzimáticos, revelaron una actividad Enzimática de 89% y una expresión enzimática de 6.4 veces más de lo normal, por lo que se realizó rescates de leucovorina EV adicionales por 24 horas 50 mg cada 6 horas, con el fin de evitar la complicación del cuadro clínico. Este resultado nos orientó a realizar un abordaje en el estudio de citocinas que suelen aumentar sus niveles frente a un cuadro de hepatitis, los resultados mostraron que IL-1b [C] de 1.26 ng/ml, NF-kB [C] de 2.32 ng/ml y TN-Fa [C] de 2.58 ng/ml, se encontraban elevados y orientaron en gran medida a contrastar la hipótesis de hepatitis medicamentosa post quimioterapia. La determinación de metamizol a 257 – 258 nm de longitud de onda y sus metabolitos en

rangos de 200 – 300 nm subsecuentemente por espectrofotometría UV/Vis con un equipo de doble haz real, mostraron una [C] de 0,064 mg/L, para metamizol no debiendo exceder este de 0,037 mg/L, esto concluye con la acumulación de metabolitos altamente hepatotóxicos como 4-a-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA), a quienes se responsabiliza del daño hepático. Visto que el paciente incremento abruptamente transaminasas y su expresión, también oriento a una interacción, un papel citotóxico de vancomicina, por lo que se decidió medir el nivel de este fármaco, los resultados mostraron una [C] 32 mg/L, no debiendo sobrepasar 20 mg/L puesto que vancomicina es potencialmente hepatotóxico, este hallazgo condujo a plantear un posible cuadro de hepatitis medicamentosa que fue corroborado con TAC de abdomen, revelando enterocolitis neutropénica. Esto condujo a modificar los protocolos de administración de fármacos hepatotóxicos cuando se administra MTX-HD, y a la suspensión en la administración de vancomicina y metamizol, que potenciaban el incremento de enzimas hepáticas.

COMENTARIOS

En nuestro medio la administración de quimioterapia en pacientes oncológicos es bajo protocolos estrictos aprobados internacionalmente, lo que asegura un adecuado tratamiento. Esto se ve complicado cuando el paciente es polimedicado, lo que agrava el cuadro clínico con el que ingresan los pacientes, por lo que es de vital importancia que los hospitales de tercer nivel que manejan estas alternativas terapéuticas oncológicas cuenten con laboratorios de ensayos farmacológicos que brinden soporte para evitar complicaciones y agraven el cuadro clínico del paciente, la pronta detección de interacciones es muy importante para el reajuste, cambio o suspensión del tratamiento., lo que conduce a un manejo optimo multidisciplinar de los pacientes oncológicos.

AGRADECIMIENTO

A todo el equipo de investigación de oncología clínica y hematología del Instituto Oncológico del Oriente Boliviano I.O.O.B.

A la Dra. María Edith Fernández Lucero, Bioquímica Farmacéutica, Jefe del Laboratorio de Análisis Clínico del Instituto Oncológico del Oriente Boliviano I.O.O.B.

Figura 1



Figura 1. Tomografía con contraste endovenoso, corte axial, se observa una ligera disminución de la atenuación alrededor del sistema portal (edema periportal), asociado a hepatomegalia, mide 18cm a de la línea medioclavicular, y líquido periesplénico.

Figura 2



Figura 2a-b. Tomografía con contraste endovenoso, corte axial (a) y coronal (b), se observa engrosamiento mural difuso de colon transverso, descendente y sigmoides con patrones de realce de tipo “atenuación en blanco (colon transverso) y signo del halo de agua (colon sigmoides)” y que se asocia a congestión mesentérica, sugiriendo enfermedad inflamatoria intestinal (EII) aguda, siendo la enterocolitis neutropénica el diagnóstico más probable en este escenario clínico.

REFERENCIAS

1. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, et al. Methotrexate induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9):949-59.
2. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966. PMID: 24935270
3. Chitturi S, Teoh NC, Farrell GC. Liver disease caused by drugs. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 88.
4. Devarbhavi H, Bonkovsky HL, Russo M, Chalasani N. Drug-induced liver injury. In: Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:chap 56.
5. Gill RM, Kakar S. Liver and gallbladder. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 18.
6. Arellano R, Sacristan J A. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 617 – 9.
7. Steffen P, Seeling W, Kunz R, et al. Postoperative analgesia after endoscopic abdominal operations. A randomized double-blind study of perioperative effectiveness of metamizole. *Chirurg* 1997; 68: 806 – 10.
8. Rohdewald P, Granitzki H W, Neddermann E. Comparison of the analgesic efficacy of metamizole and tramadol in experimental pain. *Pharmacology* 1988; 37: 209 – 17.
9. Striebel H W, Hackenberger J. A comparison of a tramadol/metamizole infusion with the combination tramadol infusion plus ibuprofen suppositories for postoperative pain management following hysterectomy. *Anaesthesist* 1992; 41: 354 – 60.

10. Kaiser U, Sollberger J, Hoigné R, et al. Hautnebenwirkungen unter nichtsteroidalen Analgetika-Entzündungshemmern und sogenannten leichten Analgetika. *Schweiz med Wschr* 1987; 117: 1966 – 70.
11. Hoerder U, König H J, Hartwich G. Agranulozytose und Metamizol. *Dtsch med Wschr* 1982; 107: 1923 – 6.
12. Federmann G, Becker E W, Tautorat H, et al. Nachweis der allergischen Genese einer akuten Hepatitis durch den Lymphozytentransformationstest. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 1676 – 9.
13. Oberholzer B, Hoigné R, Hartmann K, et al. Die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Symptomen und Syndromen. Aus den Erfahrungen des CHDM und der SANZ. Als Beispiel: die allergischen und pseudoallergischen Reaktionen unter leichten Analgetika und NSAIDs. *Ther Umsch* 1993; 50: 13 – 9.
14. Prieto-Alvarez M P, Fuentes-Bellido J G, Lopez-Cebollada J, et al. Agranulocytosis caused by metamizole. Anesthetic attitude. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1998; 45: 248 – 50.
15. Mahboob A, Haroon T S. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 833 – 8.
16. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, et al. Combined immediate- and delayed-type hypersensitivity to metamizole. *Allergy* 1999; 54: 88 – 90.
17. Salama A, Schutz B, Kiefel V, et al. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989; 72: 127 – 32.
18. Meyer O, Gaedicke G, Salama A. Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1999; 39: 527 – 30.
19. Saban J, Pais J R, Rodríguez J L, Boixeda D. Sjogren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Postgrad med J* 1991; 67: 195 – 7.
20. Berg P A, Becker E W, Erchinger T, et al. Tödlicher Schock nach Metamizol. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114: 443.
21. The international agranulocytosis and aplastic anemia study: risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *J Am Med Ass* 1986; 256: 1749.
22. Brattig N W, Diao G J, Berg P A. Specificity of the leukocyte transformation test in a patient with hypersensitivity reaction to pyrazolone compounds. A ten week follow up study before and after rechallenge. *Europ J Clin Pharmacol* 1988; 35: 39 – 45.
23. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings. Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323 – 30.
24. Berg P A, Becker E W. The lymphocyte transformation test – a debated method for the evaluation of drug allergic hepatic injury. *J Hepatol* 1995; 22: 115 – 8.
25. Nyfeler B, Pichler W J. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin exp Allergy* 1997; 27: 175 – 81.
26. Berg P A, Becker E W, Himmelsbach M, Palitzsch D. Persistenz eines positiven Lymphozytenstimulationstestes bei Cephalosporin-induziertem anaphylaktischem Schock und nachfolgender Neutropenie. *Dtsch Medical wschr* 1989; 114: 1941 – 2.
27. Hofer T, Becker E W, Wiegand K, Berg P A. Demonstration of sensitized lymphocytes to trimethoprim/sulfamethoxazole and ofloxacin in a patient with cholestatic hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15: 262 – 3.
28. Maria V A J, Pinto L, Victorino R M M. Lymphocyte reactivity to drug ex-vivo antigens in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 151 – 8.
29. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 16 – 24.
30. Antonen J, Saha H, Hulkkonen J, Lumio J, Pasternack A, Hurme M. Increased in vitro production of interleukin 6 in response to trimethoprim among persons with trimethoprim induced systemic adverse reactions. *J Rheumatol* 2000; 27: 2585 – 90.
31. Tsutsui H, Terano Y, Sakagami C, Hasegawa I, Mizoguchi Y, Morisawa S. Drug-specific T cells derived from patients with drug-induced allergic hepatitis. *J Immunol* 1992; 149: 706 – 16.