



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



CASOS CLÍNICOS

Hepatitis tóxica por linagliptina

Linagliptin-induced liver toxicity

Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez,
Montserrat Pérez-Encinas

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
emmabgv@gmail.com
(Emma Bartolomé García)

Recibido el 25 de enero de 2017;
aceptado el 20 de marzo de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10763

Introducción

Linagliptina es un antidiabético oral inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) indicado en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya sea en monoterapia, asociada a metformina, metformina y sulfonilurea o insulina. En general es un fármaco bien tolerado; no obstante, entre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se encuentran nasofaringitis, hiperlipidemia, tos e hipertrigliceridemia¹. Sin embargo, no se recogen en la ficha técnica eventos hepáticos².

A continuación se describe el caso de un paciente con DM2 en tratamiento con linagliptina y metformina que ingresa por colestasis con biopsia hepática sugestiva de hepatopatía de origen medicamentoso, en probable relación con una hepatitis tóxica por linagliptina.

Descripción del caso

Varón de 79 años con DM2 en tratamiento con linagliptina (inicio en mayo de 2015) y metformina. Como antecedentes personales destacan hipertensión arterial, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica estadio 3b, fibrilación auricular, anemia ferropénica, adenomas tubulares intestinales e hiperplasia benigna de próstata. Resto de tratamiento habitual: doxazosina, simvastatina, torasemida, enalapril/lercanidipino, omeprazol, hierro sulfato, dutasterida/tamsulosina y acenocumarol.

El paciente es derivado a urgencias el 30 de septiembre de 2015 desde consultas externas al objetivarse hipertransaminemia y aumento de la fosfatasa alcalina (FA), presentando astenia, coluria, prurito y leve ictericia. En urgencias se confirman los valores elevados de transaminasas [GPT 244 U/L (0-41 U/L), GOT 191 U/L (0-37 U/L)] y [FA 1000 U/L (40-129 U/L)], observándose un ligero aumento de bilirrubina total [1,5 mg/dL (0,2-1,0 mg/dL)]. El paciente ingresa con juicio clínico de colestasis con leve elevación de bilirrubina, suspendiéndose metformina y linagliptina. Se realiza un estudio analítico con autoinmunidad y serologías de virus de hepatitis B, hepatitis C y VIH que resultan negativos, una colangiografía y una duodenoscopia sin hallazgos significativos y se solicita una biopsia hepática. Desde la suspensión de linagliptina se observa un descenso de

la FA, transaminasas (Figura 1) y bilirrubina total. Tras 17 días de ingreso el paciente es dado de alta reintroduciéndose metformina y linagliptina.

El paciente reingresa a los cuatro días por vómitos, intolerancia oral y prurito con una FA de 1421 U/L y bilirrubina total de 2,8 mg/dL. El diagnóstico anatomopatológico de la biopsia hepática, hepatopatía de patrón citolítico y colestático, orienta hacia una hepatopatía de origen medicamentoso (posiblemente por antidiabéticos orales). No obstante, se aconseja descartar un componente de obstrucción de la vía biliar extrahepática, lo cual se descarta mediante ecografía abdominal en la que no se identifican alteraciones de la vía biliar. Ante estos hallazgos se suspende definitivamente la metformina por estar contraindicada en la insuficiencia renal avanzada y la linagliptina por sospecha de hepatitis tóxica medicamentosa, iniciándose insulina glargina. Tras la retirada de la linagliptina se observa una importante mejoría clínica, normalizándose la bilirrubina, la FA y las transaminasas. Se alcanzan niveles aproximadamente normales de FA y transaminasas en un mes y medio tras la suspensión (Figura 1).

Discusión

Si bien es cierto que en un análisis conjunto de los cuatro ensayos clínicos pivotaes de linagliptina, entre las reacciones adversas de especial interés figuran eventos hepáticos (1,0% linagliptina vs. 1,2% placebo)³, el daño hepático por linagliptina no está descrito en la ficha técnica y son casi inexistentes los casos encontrados en la literatura. Solo un único caso de probable toxicidad hepática por linagliptina ha sido publicado en 2014^{4,5}. El mecanismo por el que la linagliptina pueda ocasionar daño hepático no es conocido, aunque es sabido que se excreta principalmente vía enterohepática y es metabolizada por el citocromo p450 (CYP3A4)³, habiéndose reportado que para fármacos con un metabolismo hepático significativo el riesgo de reacciones adversas a nivel hepático es mayor⁶.

En el caso presentado, aplicando el algoritmo de imputabilidad de una reacción adversa a un medicamento del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)⁷, la reacción adversa queda clasificada como "definida". Por otro lado, con la escala CIOMS/RUCAM⁸, más específica de sospecha



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

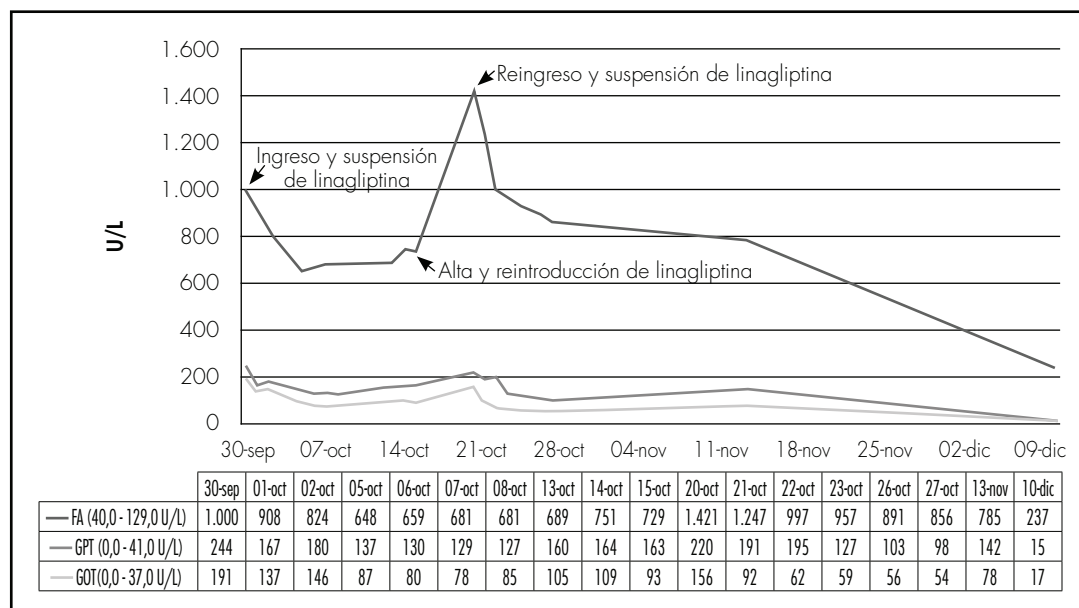


Figura 1. Evolución de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y transaminasas (GPT y GOT).

de hepatotoxicidad inducida por fármacos, la sospecha de daño hepático por linagliptina queda clasificada como "probable". Esta reacción adversa ha sido notificada al SEFV. Según dato cedido por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, a fecha de 11 de julio de 2016 se recogen en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) otras cinco notificaciones espontáneas en las que la linagliptina es uno de los medicamentos sospechosos de producir una reacción adversa hepática grave. Tras consultar la base europea de farmacovigilancia EudraVigilance, figura un único caso notificado de hepatitis tóxica por linagliptina⁹.

Busqueda con SMQ "Trastornos hepáticos relacionados con fármacos solo reacciones graves" (Version MedDra 19.0). Teniendo en cuenta la existencia de una reexposición positiva a la linagliptina, con reingreso hospitalario, parece razonable descartar los otros fármacos como sospechosos de la hepatitis tóxica, a pesar de que la simvastatina se ha asociado con más de 100 casos de daño hepático¹⁰. A pesar de que los trastornos hepatobiliares parecen no ser frecuentes con la linagliptina, a la vista de la posibilidad de hepatitis tóxica por la misma podría resultar conveniente monitorizar la función hepática en determinados pacientes.

Bibliografía

1. Neumiller J.J. Pharmacology, efficacy and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):358-67.
2. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica Trajenta® [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 18/09/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/VVC500115745.pdf
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Trajenta. European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/002110/0000 [citado 18/09/2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
4. Kutoh E. Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report. *Diabetes Metab.* 2014;40(1):82-4.
5. U.S. National Library of Medicine. LiverTox [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Institutes of Health; [citado 18/09/2016]. Disponible en <http://livertox.nlm.nih.gov/Linagliptin.htm>
6. Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology.* 2010;51(2):615-20.
7. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin.* 2016;147(10):461-64.
8. 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(11):1323-30.
9. European Medicines Agency. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance [Base de datos en Internet]. [citado 18-09-2016]. Disponible en <http://www.adrreports.eu/es/search.html#>
10. Björnsson E.S. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):224.