

Hepatitis tóxica asociada al tratamiento con acetato de glatiramero

Fecha de recepción: 03/01/2018 - Fecha de aceptación: 11/03/2018

TOMÁS-LUIZ A¹, MENÉNDEZ-NARANJO L¹, ALMANCHEL-RIVADENEYRA M¹, PEÑALVER-JARA MJ²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)

2 Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Murcia (España)

RESUMEN

El daño hepático inducido por fármacos normalmente no se detecta en los ensayos clínicos pivotaes dada la baja incidencia y el pequeño número de participantes. Se describe el caso de una mujer con diagnóstico sugestivo de hepatitis tóxica por acetato de glatiramero.

Palabras clave: **Acetato de glatiramero, hepatitis, reacción adversa medicamentosa.**

INTRODUCCIÓN

El daño hepático inducido por fármacos tiene una incidencia anual estimada de entre 10 y 15 casos cada 10.000-100.000 personas expuestas a fármacos, siendo éstos responsables de aproximadamente el 10% de los casos de hepatitis agudas. Alrededor de 1.000 fármacos y productos de herbolario se encuentran implicados¹, siendo agentes antibacterianos, antiinflamatorios no esteroideos y anticonvulsivantes², los más prevalentes. La edad adulta, el sexo femenino, el abuso de alcohol y la malnutrición, son alguno de los factores de riesgo predisponentes. De forma habitual, el daño hepático se clasifica según su presentación clínica en hepatitis, colestasis o mixto. En el caso de la hepatitis, ésta se caracteriza por la elevación desproporcionada de aminotransferasas respecto a la fosfatasa alcalina en suero, pudiendo verse también elevados los valores de bilirrubina¹. A propósito de esta última reacción presentamos el siguiente caso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 38 años diagnosticada de esclerosis múltiple recurrente remitente en mayo de 2016, que inicia tratamiento modificador de la enfermedad con acetato de glatiramero 40 mg/3 veces por semana en agosto de 2016. Tras cuatro semanas de tratamiento consulta por malestar. Como antecedentes personales de interés la pa-

Glatiramer acetate-induced hepatitis

SUMMARY

Drug-induced liver injury is not usually detected in clinical trials because of the low incidence and small number of participants. We describe the case of a woman with a suggestive diagnosis of toxic hepatitis due to glatiramer acetate.

Key Words: **Glatiramer acetate, hepatitis, adverse drug reaction.**

ciente está diagnosticada de hipercolesterolemia familiar sin requerir tratamiento farmacológico. No presenta alergias medicamentosas conocidas, ni hábito enólico. No tiene historia de enfermedad hepática previa, abuso de drogas ni ingesta de productos de herbolario. Únicamente se encuentra en tratamiento farmacológico con acetato de glatiramero. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron: aspartato amino transferasa (AST) 441 U/L [>10 veces por encima del límite superior de la normalidad (\times LSN)], alanina amino transferasa (ALT) 842 U/L ($>10 \times$ LSN), fosfatasa alcalina 129 U/L (valor normal), gamma glutamil transferasa 288 U/L ($>5 \times$ LSN). Los valores de bilirrubina se encontraban en rango. No tenía signos de deterioro de la función renal. La serología de los virus de la hepatitis B, C y citomegalovirus, fueron todos negativos. Los de virus de Epstein-Barr indicaron infección pasada. El estudio de autoinmunidad resultó positivo para anticuerpos anti-nucleares (ANA) (título 1/600), siendo el resto [anticuerpos anti-músculo liso (AML), antimitocondriales, anti-DNA-ds (nativo)] negativos. Se realizó ecografía abdominal sin visualizar alteraciones significativas. Ante sospecha de hepatitis tóxica se suspendió el fármaco, presentando mejoría analítica progresiva (las concentraciones de AST y ALT disminuyeron a aproximadamente $5 \times$ LSN en 1 semana, y se normalizaron en 1 mes).

Correspondencia:

Aina Tomás Luiz

Ctra. Madrid-Cartagena, s/n

30120 El Palmar - Murcia

Correo electrónico: ainatomas@hotmail.com

DISCUSIÓN

El acetato de glatiramer (AG) es un polipéptido inmunomodulador utilizado para el tratamiento de primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente. El mecanismo por el cual ejerce su acción no está completamente dilucidado. Sin embargo, se piensa que actúa modificando los procesos inmunes que en la actualidad se cree que son los responsables de la patogénesis de la EM. Los efectos adversos más asociados a AG están relacionados con las reacciones en el lugar de inyección siendo las toxicidades sistémicas poco frecuentes. La hepatitis como tal no se encuentra descrita en la ficha técnica, si bien se recogen las pruebas de la función hepática anormales como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y la colelitiasis y la hepatomegalia como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)³. Con posterioridad a la aprobación del fármaco y con el uso más amplio de AG, se han reportado varios casos de lesión hepática.

En la literatura encontramos ocho casos descritos⁴ de hepatitis tóxica asociados a AG, dos de ellos tras hepatitis previas con interferon beta o con el uso concomitante de otros fármacos asociados a hepatotoxicidad. Todos son mujeres, con una edad media de 33,5 años [rango 15-65]. El inicio fue de 1 semana a 8 meses desde el comienzo de la terapia, y la presentación típica fue con un patrón hepatocelular de elevaciones de enzimas séricas, y en cuatro casos con autoanticuerpos (ANA, AML), pero sin características histológicas de hepatitis autoinmune. Los casos reportados fueron autolimitados con recuperación de 1 a 5 meses después de suspender el tratamiento.

El mecanismo por el cual AG podría causar daño hepático se desconoce, aunque es probable que sea capaz de desencadenar una hepatitis autoinmune subyacente en personas con predisposición. Los aminoácidos resultantes del metabolismo de los polipéptidos sintéticos podrían ser reutilizados en la síntesis de proteínas, originando una reacción autoinmune en lugar de causar un daño hepático directo⁵. Así, distintos autores describen este proceso inmune, en que AG actuaría como inductor de linfocitos Th2, provocando la liberación de citocinas, interleucinas (IL-4, IL-6 e IL-10) y la producción de autoanticuerpos^{4,6,7}.

La reacción detectada fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia, realizándose además una consulta sobre los casos notificados de hepatitis secundaria a AG. Desde el inicio de la comercialización de la molécula hasta octubre de 2017 se han recibido, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, 227 notificaciones asociadas a AG, de las cuales 162 son graves, conteniendo 421 reacciones adversas. Relacionadas con alguno de los términos preferentes incluidos en el SMQ (Preguntas médicas estandarizadas) de trastornos hepáticos, entre sus reacciones adversas se han recibido 11 notificaciones. Todas se consideraron graves por el notificador, cuatro de ellas con ingreso

hospitalario y 10 por ser medicamento significativas. En tres casos los pacientes habían presentado anteriormente hepatotoxicidad con interferon beta, otro caso presentó una reexposición positiva, en ocho de los casos el paciente se recuperó tras la retirada del fármaco, en un caso en el momento de la notificación la reacción no había mejorado con la retirada del fármaco y en dos casos no hay información del efecto de la retirada.

Aplicando los algoritmos RUCAM y Maria & Victorino, específicos para evaluar la causalidad de los fármacos en las reacciones adversas hepáticas, la reacción adversa a AG fue clasificada como "altamente probable" (9 puntos) y "probable" (15 puntos), respectivamente.

Recientemente se ha comercializado una nueva presentación de AG 20 mg/ml y en el plan de gestión de riesgos que acompaña a dicha autorización el daño hepático está incluido como un riesgo potencial, de modo que sería recomendable monitorizar la función hepática, sobre todo durante los primeros meses tras el inicio de la terapia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. M Larson A. Drug-induced liver injury. UpToDate. [Octubre 2017; 21/11/2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=M%20Larson%20A.%20Drug-induced%20liver%20injury.%20U&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
2. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? World J Hepatol. 2017 Apr 8;9(10):491-502.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica Copaxone® 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada [internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 21/10/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79515/FichaTecnica_79515.html
4. Almeida J, Solà-Valls N, Pose E, Blanco Y, Sepúlveda M, Llufríu S, et al. Liver injury and glatiramer acetate, an uncommon association: case report and literature review. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Nov;10(11):367-372.
5. United States National Library of Medicine. LiverTox. Drug record glatiramer acetate. [Consultado 29/11/2017]. Disponible en: <https://livertox.nlm.nih.gov/GlatiramerAcetate.htm>
6. Deltenre P, Peny MO, Dufour A, Nady ME, Henrion J. Acute hepatitis induced by glatiramer acetate. BMJ Case Rep. 2009;2009. pii: bcr09.2008.0913.
7. Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. Curr Drug Saf. 2012;7:186-188.