



## CARTAS AL DIRECTOR

### Supervivencia tras trasplante hepático por fallo hepático agudo debido a imatinib: a propósito de un caso

#### Survival following liver transplant due to imatinib-induced acute liver failure: a case study

Sr. Director:

La hepatotoxicidad es la principal causa de fallo hepático agudo (FHA), siendo un importante tema de seguridad cuando se desarrollan nuevos fármacos. De hecho, es la principal razón de interrupción en el desarrollo de una nueva molécula y de retirada de fármacos del mercado<sup>1</sup>.

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa BCR-ABL producto de la translocación cromosómica 9;22, cromosoma Philadelphia. Está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen (PDGFR), síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , en tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) malignos avanzados y en pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable. Puede producir numerosos efectos adversos como: náuseas, vómitos, diarrea, exantema cutáneo, fatiga, hemorragia, edema, trastornos en la piel, mucositis, hipertensión, toxicidad cardíaca y hematológica y aumento de transaminasas, entre otros. En torno al 6-12% de los pacientes en tratamiento con imatinib presentan una discreta elevación de transaminasas<sup>2</sup>, sin embargo se han publicado varios casos de hepatitis aguda y 7 casos de hepatitis fulminante atribuidas a este fármaco<sup>1,3-9</sup>, con supervivencia en sólo 2 de ellos<sup>8,9</sup>. Aquí presentamos el tercer caso de hepatitis fulminante por imatinib con supervivencia tras el trasplante hepático.

Mujer de 34 años, diagnosticada de leucemia mieloide crónica (LMC) 8 meses antes, en tratamiento desde entonces con imatinib en dosis de 400 mg. Además, la paciente estaba siendo tratada con sulfato de hierro por vía oral y anticonceptivos orales desde hacía un año por dismenorrea. Tras 8 meses de tratamiento con imatinib, la paciente comienza con un cuadro de astenia, náuseas, vómitos, orinas colúricas, heces hipocólicas, de 2 semanas de evolución, por lo

que es ingresada y se suspende el imatinib. Al ingreso presenta AST/ALT: 2.247/1859 U/l; LDH: 905 U/l (RN: 135-214); GGT: 46 U/l (RN: 6-42); FA: 254 U/l (RN: 35-104); bilirrubina directa 14,5 mg/dl, actividad de protrombina 39,5% y factor V de 27,2 U/dl. La serología viral, autoinmunidad y ecografía abdominal eran normales. A las 2 semanas del ingreso hospitalario desarrolló encefalopatía de grado III/IV. Se realizó biopsia hepática transyugular que descartaba infiltración del parénquima hepático por células de leucemia y se confirmó la sospecha de una necrosis hepática submasiva; se realizó trasplante hepático con buena evolución. El hígado explantado tenía aspecto atrófico (fig. 1) con un peso de 997 g.

Tras la aplicación del algoritmo de causalidad, la relación fue catalogada como posible. Según los datos facilitados a través de la base de datos española de farmacovigilancia FEDRA, existen 3 comunicaciones de hepatotoxicidad notificadas para imatinib, aunque no se especificaba el tipo de reacción.

Existen diferentes fármacos que pueden causar FHA. Estos agentes causan hepatotoxicidad por diversos mecanismos: interacción con el citocromo P450 (halotano, isoniazida), toxicidad mitocondrial (tetraciclinas, aspirina, amiodarona, ácido valproico, AINE y varios antirretrovirales análogos de nucleósidos [AZT y ddl], daño directo (macrólidos) o lesiones en el conducto biliar (amoxicilina-ácido clavulánico) y reacciones alérgicas<sup>10</sup>.

La patogenia de la hepatotoxicidad por imatinib no está clara y en algunos casos parecen haber contribuido otros factores, como la reactivación por VHB<sup>7</sup> y el uso conjunto con otros fármacos hepatotóxicos como el paracetamol<sup>3,4</sup>, así como otros fármacos que se metabolizan también por el citocromo P450<sup>8</sup>. La mayoría de los casos ocurrieron antes del primer año de tratamiento, excepto en el caso de Cross (18 meses). En 3 de los casos se realizó trasplante hepático<sup>6,8,9</sup>, sobreviviendo 2 de ellos<sup>8,9</sup>. En uno de ellos se inició tratamiento con nilotinib después del trasplante con buena tolerancia<sup>8</sup>. En ningún caso excedían la dosis de 400 mg al día. Aquí presentamos el tercer caso de hepatitis fulminante por imatinib con supervivencia tras el trasplante hepático.

En nuestro caso el paciente estaba tomando anticonceptivos orales (ACO) concomitantemente con imatinib. Levonorgestrol, etinilestradiol, y la ciproterona presente en algunos anticonceptivos, son sustratos del CYP3A4 al igual que el imatinib, por lo que es posible que se produjera una interacción aumentando los valores plasmáticos de imatinib. Las bases de datos consultadas (ficha técnica, drugdex, lexicomp, y el propio laboratorio) no especifican claramente



**Figura 1** Aspecto del hígado explantado.

la interacción y no contraindican su uso, por lo que sería aconsejable el seguimiento de pacientes en tratamiento concomitante con ACO e imatinib por la posibilidad de interacción. A parte de ACO, nuestra paciente estaba siendo tratada con suplementos de hierro. Según ficha técnica no interaccionan con imatinib, ni producen toxicidad hepática como efecto secundario. Existe en la literatura médica un caso en el que el paciente desarrolló hemosiderosis hepática atribuida a la terapia con imatinib. En este caso la paciente no tomaba suplementos de hierro y aunque todavía está por dilucidar el mecanismo que provoca este tipo de hepatitis parece que no se debe a la ingesta de hierro<sup>2</sup>.

No existen marcadores específicos de diagnóstico de hepatotoxicidad. La mejoría clínica tras la retirada del medicamento parece ser la mejor confirmación de la relación de causalidad. En España, para evaluar la causalidad, es decir, establecer el grado de asociación entre los fármacos sospechosos con una determinada reacción adversa a medicamentos (RAM), se utiliza generalmente el algoritmo Karch-Lasagna modificado<sup>11</sup>. En nuestro caso, la relación fue catalogada como posible.

En la actualidad no podemos diagnosticar la toxicidad de los fármacos que utilizamos. En un futuro, esperamos que próximo, los polimorfismos genéticos serán de gran ayuda para identificar a estos pacientes susceptibles y evitar la toxicidad. Hasta entonces, debemos realizar una estrecha vigilancia de la función hepática en medicamentos que se sospeche previamente que pueden ser causa de toxicidad hepática y pensar siempre en toxicidad en ausencia de otra enfermedad hepática.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a CIBEREHD scientific program, fundado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Bibliografía

1. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2009;13:277-94.
2. Maiti B, Setrakian S, Daw HA. Hepatic iron overload, a possible consequence of treatment with imatinib mesylate: a case report. *Cases J.* 2009;2:7526.
3. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2007;13:6608-11.
4. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C. Imatinib induces durable haematologic and cytogenic responses in patient with accelerated phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002;99:1928-37.
5. Lin NU, Sarantopoulos S, Stone JR, Galinsky I, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood.* 2003;102:3455-6.
6. Cross TJ, Bagot C, Portmann B, Wendon J, Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am J Hematol.* 2006;81:189-92.
7. Thia TJ, Tan HH, Chuah TH, Chow WC, Lui HF. Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection. *Singapore Med J.* 2008;49:86-9.
8. Perini GF, Santos FP, Funke V, Ruiz J, Neto BH, Hamerschlag N. Nilotinib post-liver transplantation for acute hepatic failure related to imatinib. *Leuk Res.* 2009;33:234-5.
9. Kim SG, Chun JM, Jin R, Kim JY, Won DI, Hwang YJ. Living donor liver transplantation for acute hepatic failure caused by reactivation of hepatitis B virus infection after chemotherapy for hematologic malignancy: case reports. *Transplant Proc.* 2010;42:843-5.
10. Pathikonda M, Munoz SJ. Acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2010;9:1-7.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

M. García-Valdés<sup>a,\*</sup>, M. Miras López<sup>b</sup>, B. Garrido Corro<sup>a</sup> y A. De La Rubia Nieto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Murcia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [margv03@hotmail.com](mailto:margv03@hotmail.com) (M. García-Valdés).

doi:10.1016/j.farma.2010.12.004