

metabólica. En nuestra paciente el intenso hiperaldosteronismo ya se había constatado 5 años antes. La alcalosis metabólica facilita la precipitación del calcio en el parénquima renal y en el sistema pielocalcinal, lo que explicaría la litiasis múltiple y el deterioro progresivo de la función renal por nefrocalcinosis, como sugiere el incremento de la ecogenicidad. Roberts et al. refieren 2 casos de anorexia nerviosa con insuficiencia renal por nefrocalcinosis; uno de ellos asociado a hipercalcemia intermitente y el otro a alcalosis metabólica⁸. Además, la anorexia nerviosa, al igual que otros procesos de desnutrición, es causa de osteoporosis, lo que justifica el tratamiento con Ca y vitamina D. En solo 2 meses, el tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D3 causó una grave hipercalcemia con debilidad intensa y empeoramiento de la función renal. La hipercalcemia, además, inhibe la reabsorción de Na en el túbulo renal, acentuando la hipovolemia, el hiperaldosteronismo y la alcalosis. El abuso crónico de laxantes, además de originar hipovolemia e hiperaldosteronismo, sería la causa de las acropaquias, como ha sido descrito en pacientes con anorexia nerviosa y abuso de laxantes, signo que puede revertir tras la supresión de los mismos^{9,10}. La hipercalcemia respondió a la expansión de volumen con solución salina y bifosfonatos. Como en otros estudios² el tratamiento con bifosfonatos se acompañó de hipocalcemia sintomática, hipofosfatemia e hipomagnesemia. La expansión de volumen rápidamente hizo remitir el hiperaldosteronismo secundario y la alcalosis metabólica. Es importante conocer la existencia de este síndrome ya que con frecuencia se asocia a hipercalcemia grave. Sería conveniente, por tanto, realizar controles de la calcemia a los enfermos en los que se inicia un tratamiento con calcio y vitamina D.

Bibliografía

1. Jamieson MJ. Hypercalcaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:378-82.

2. Picolos MK, Lavis VR, Orlander PR. Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:566-76.
3. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:89-96.
4. Kolnick L, Harris BD, Choma DP, Choma NN. Hypercalcemia in pregnancy: A case of milk-alkali syndrome. *J Gen Intern Med*. 2011;26:939-42.
5. Swanson CM, Mackey PA, Westphal SA, Argueta R. Nicotine-substitute gum-induced milk alkali syndrome: A look at unexpected sources of calcium. *Endocr Pract*. 2013;27:1-11.
6. Yang JD, Lawson P, Beland S. Severe hypercalcemia from the milk-alkali syndrome. *Am J Med*. 2013;126:e1-2.
7. Kallner G, Karlsson H. Recurrent factitious hypercalcemia. *Am J Med*. 1987;82:536-8.
8. Roberts MA, Thorpe CR, Macgregor DP, Paoletti N, Ierino FL. Severe renal failure and nephrocalcinosis in anorexia nervosa. *Med J Aust*. 2005;182:635-6.
9. Lim AK, Hooke DH, Kerr PG. Anorexia nervosa and senna misuse: Nephrocalcinosis, digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Med J Aust*. 2008;188:121-2.
10. Armstrong RD, Crisp AJ, Grahame R, Woolf DL. Hypertrophic osteoarthropathy and purgative abuse. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:1836.

M.B. Monereo Muñoz, Y.M. Lalondriz Bueno,
A. Martínez Riera y F. Santolaria*

Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias, La laguna, Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsantola@gmail.com (F. Santolaria).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.10.013>

Hepatotoxicidad inducida por linagliptina y sitagliptina: ¿es un efecto de clase?



Liver injury induced by linagliptine and sitagliptine: It' a class effect?

Sr. Director:

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) son un subgrupo de antidiabéticos orales de reciente aparición, que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. Los iDPP4 han mostrado su seguridad en pacientes de edad avanzada y, en concreto, linagliptina puede utilizarse en insuficiencia renal severa y en diferentes grados de insuficiencia hepática, sin necesidad de ajuste de dosis¹⁻³.

Comunicamos un caso de toxicidad hepática en una paciente mayor de 75 años, con infección asintomática por

el virus de la hepatitis c (VHC), que aparece primero con linagliptina y, posteriormente, reaparece con sitagliptina en un período menor de un año. Este sería el primer caso descrito de toxicidad hepática para 2 moléculas iDPP4.

Mujer de 79 años con DM tipo 2 de larga evolución, hipercolesterolemia, hipotiroidismo, osteoporosis y síndrome depresivo. Fue tratada con linagliptina 5 mg/día asociado a 1.700 mg de metformina que ya tomaba previamente para optimizar su control diabético. La paciente negaba ingerir alcohol. Su medicación habitual diaria estaba compuesta por atorvastatina 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, omeprazol 20 mg, levotiroxina 75 µg, velanfaxina 75 mg; y ácido alendrónico 35 mg, semanal. A las 5 semanas de comenzar con linagliptina, se detectó incidentalmente (preoperatorio para cirugía de cataratas) alteraciones significativas del perfil hepático (tabla 1). En ese momento se interrumpió la linagliptina por sospecha de reacción adversa. La serología VHC fue positiva y la cuantificación de RNA-VHC de 130.000 copias. El resto del estudio etiológico fue negativo. Serología: VHA: IgM -; VHB: HBsAg -, Anti-core -; VHE: IgM -; toxoplasma: IgM -; CMV: IgG +, IgM -; EBV: infección pasada,

Tabla 1 Evolución del perfil hepático ante la introducción y suspensión de linagliptina y sitagliptina

Días	Circunstancia	ALAT (U/l)	GGT (U/l)
-30	Inicio linagliptina	28	79
+35		242	260
+37	Stop linagliptina		
+42		364	296
+52		327	296
+60		251	263
+70		149	135
+91		35	59
+302	Inicio sitagliptina		
+20	Stop sitagliptina	89	83
+35		219	126
+77		22	60

ALAT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa.

Coxiella -, *Legionella* -, *Mycoplasma* -; determinación ANA -, AMA -, anti-LKM -; ferritina, TSH e inmunoglobulinas: normales. Una ecografía y una TAC abdominal no mostraron alteraciones de la vía biliar. A los 3 meses de la retirada del fármaco, el perfil hepático se normalizó. Diez meses después, sin considerar la sospecha de reacción adversa previa, se le prescribe en su centro de salud, una combinación fija de metformina-sitagliptina (850 mg/50 mg) 2 veces al día. Un perfil hepático que se solicitó posterior a la introducción del nuevo fármaco, mostró citólisis que a los 2 meses tras la interrupción de sitagliptina, se normalizó (tabla a). La bilirrubina total y la fosfatasa alcalina fueron en todo momento, normales.

Se han comunicado diversas alertas sobre efectos secundarios de los iDPP-4 que antes de su comercialización se desconocían¹⁻⁴. Aunque en nuestra paciente la toxicidad no ha tenido consecuencias clínicas, creemos necesario comunicar este efecto adverso, ya que resulta el primero que se documenta en la literatura para linagliptina y sitagliptina en el mismo enfermo. Según los criterios del *Council of the International Organization of Medical Sciences* (CIOMS), la hepatitis tóxica para linagliptina y sitagliptina puede calificarse de probable (6-8 puntos)⁵. Pero al tratarse de 2 fármacos iDPP4, y considerando que pudiera tratarse de un efecto de clase, podríamos concluir que el criterio de reintroducción se cumpliría y con ello la toxicidad podría ser calificada de segura (> 8 puntos).

Las características particulares de la paciente, su edad, la medicación concomitante y la infección crónica asintomática por VHC pueden hacerla vulnerable a este efecto secundario. Hasta la fecha se han comunicado casos de pancreatitis aguda por vildagliptina⁶, pero los datos de hepatotoxicidad son muy poco frecuentes. Solo para sitagliptina se ha documentado hepatitis grave en un caso con infección por VHC y alcoholismo, y en un segundo caso tratado con rosuvastatina se ha descrito elevación aislada de transaminasas atribuidas a la toma de sitagliptina^{7,8}.

El mecanismo de hepatotoxicidad para los iDPP4 podría ser idiosincrásico de tipo metabólico. Linagliptina es el primer iDPP4 cuya ruta de eliminación principal es la biliar (86%) siendo mixta (biliar y renal) para el resto. Linagliptina se metaboliza a nivel hepático en tan solo un 13%. por la vía CYP3A4 del complejo citocromo P450. Una vía metabólica compartida con atorvastatina y venlafaxina podría producir una interacción hepática que facilitase la liberación de radicales libres en una enferma con una inmunorregulación supuestamente alterada por la infección por VHC.

Concluimos que los iDPP4 administrados junto a otros fármacos en pacientes con infección por VHC podría ser una causa infrecuente de hepatotoxicidad. Sería prudente señalar este grupo de fármacos como posibles agentes hepatotóxicos. Este efecto secundario puede ser considerado un efecto de clase.

Bibliografía

- Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: A pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:55-64.
- McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36:237-44.
- Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, Cinca R, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:75-85.
- Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: Pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:25.
- 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.
- Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endoc Pract*. 2011;17:e48-50.
- Toyoda-Akui M, Yokomori H, Kaneko F, Shimizu Y, Takeuchi H, Tahara K, et al. A case of drug-induced hepatic injury associated with sitagliptin. *Intern Med*. 2011;50:1015-20.
- Gross BN, Cross LB, Foard J, Wood Y. Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin. *Ann Pharmacother*. 2010;44:394-5.

J.L. Patier de la Peña^{a,*}, A. González-García^a,
G. López-Castellanos^a y C. Sobrino-Grande^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: joseluis.patier@salud.madrig.org, patier43@hotmail.com (J.L. Patier de la Peña).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.10.006>