

# Lesión hepatocelular inducida por alendronato

C. de la Serna Higuera, A. Pérez Villoria, S.J. Rodríguez Gómez, J. Martínez Moreno, A. Betancourt González y M.I. Martín Arribas

Unidad de Digestivo. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

## RESUMEN

Los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad ósea metabólica. La toxicidad hepática asociada a su empleo es excepcional. Se presenta el caso de una paciente de 76 años diagnosticada de osteoporosis a la que se prescribió tratamiento con alendronato, evidenciándose en una analítica rutinaria realizada 3 meses después una importante elevación de las cifras de transaminasas. La supresión del tratamiento condujo a una progresiva normalización de los parámetros analíticos, que finalmente alcanzaron valores normales 6 semanas después. Se analiza la reacción adversa al medicamento, así como sus posibles mecanismos patogénicos.

## ALENDRONATE-INDUCED HEPATOCELLULAR LESION

Bisphosphonates are widely used in the treatment of metabolic bone disease. Bisphosphonate-induced hepatotoxicity is extremely infrequent. We present the case of a 76-year-old female patient with osteoporosis who was prescribed alendronate. A routine laboratory investigation carried out three months later revealed markedly elevated transaminase concentrations. Six weeks after withdrawal of treatment, laboratory parameters had returned to normal levels. We analyze this adverse reaction to alendronate as well as its possible pathogenic mechanisms.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 244-246)

El alendronato sódico es un bifosfonato de primera generación inhibidor selectivo de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos<sup>1</sup>. Por ello, y dada su buena tolerancia general, es ampliamente utilizado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la inducida por corticoides y en la enfermedad de Paget. Desde su introducción en te-

rapéutica en el año 1971, los efectos secundarios documentados con más frecuencia son de origen digestivo (síntomas dispepticos, gastritis, esofagitis y úlceras esofágicas)<sup>2</sup>, siendo la toxicidad hepática excepcional. Hasta el momento actual, en la bibliografía internacional (revisión bibliográfica MEDLINE 1966-2000) sólo se han comunicado dos casos de hepatitis tóxica por alendronato<sup>3,4</sup>. Presentamos un nuevo caso de toxicidad hepática por este derivado bifosfonato que cursó con un patrón citolítico progresivo, limitado tras la supresión del fármaco.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 76 años que fue remitida a consulta para estudio de una hipertransaminasemia de detección casual en una analítica rutinaria. La paciente no refería ningún antecedente de interés, salvo hipertensión arterial en tratamiento dietético y osteoporosis que trataba desde hacía 5 años con suplementos orales de calcio. Negaba la toma de otros fármacos en los meses previos, antecedentes de hepatopatía, ingesta alcohólica u otros hábitos tóxicos. Igualmente se descartaron transfusiones previas o posibles punciones con material no desechable. Tres meses antes de que se evidenciara las alteraciones en la analítica hepática, la paciente había comenzado tratamiento con alendronato (Fosamax®, Merck-Sharp & Dhome) a dosis de 10 mg al día para su cuadro osteoporótico de base.

Entre los parámetros analíticos en el momento del ingreso destacaban (tabla I): AST 368 U/l (normal, 5-37); ALT 484 U/l (normal, 5-40) y GGT 118 U/l (normal, 10-45). Las enzimas de colestasis, el resto de determinaciones bioquímicas y todos los valores de hemograma y coagulación se encontraban dentro de límites normales. Se realizó un estudio completo de hepatopatía, en el que proteinograma, inmunoglobulinas, hierro, transferrina, ferritina, cobre, ceruloplasmina, porfirinas, alfa-1-antitripsina, colesterol y hormonas tiroideas se encontraban dentro de límites normales. La serología para virus hepatotropos: VHA-IgM, anti-HBc-IgM, anti-VHC (Abbot VHC EIA de segunda generación), ARN-VHC (Roche Amplicor® HCV test), serología VIH, virus de Epstein-Barr y virus herpes simple, fue negativa. En la serología para Citomegalovirus se halló una IgG positiva a títulos que se mantuvieron en el seguimiento posterior. Los autoanticuerpos anti-LKM-1, antimitocondria, antinucleares y antimusculo liso fueron negativos. En la ecografía abdominal se apreció un parénquima hepático homogéneo sin lesiones ocupantes de espacio, con una vesícula y una vía biliar de características normales. La paciente se encontraba asintomática, con buen estado general y con una exploración física en la que se constataba una coloración normal de piel y mucosas, sin estigmas de hepatopatía, con un abdomen blando a la palpación, no doloroso y sin visceromegalias apreciables.

La analítica de control realizada a las 8 semanas reflejaba unos valores de enzimas hepáticas en ascenso (tabla I), mientras que en el resto de las determinaciones persistían los valores normales. Ante la negatividad del estudio etiológico de hepatopatía se decidió suspender el tratamiento con alendronato. Dos semanas después, las concentraciones de transaminasas habían disminuido por debajo de la mitad de las cifras previas, alcanzando valores normales un mes más tarde. Únicamente persistía una mínima elevación de GGT (60 U/l) que se mantenía invariable tras 2 meses.

Correspondencia: Dr. C. de la Serna Higuera.  
Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Virgen de la Concha.  
Avda. de Requejo, 31-33. 49002 Zamora.

Recibido el 14-11-2000; aceptado para su publicación el 11-1-2001.

TABLA I. Evolución de los parámetros analíticos

|            | Ingreso | 8<br>semanas | 10<br>semanas | 14<br>semanas | 22<br>semanas | Valores<br>N |
|------------|---------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| AST (U/l)  | 368     | 569          | 195           | 29            | 25            | 5-37         |
| ALT (U/l)  | 484     | 750          | 316           | 38            | 33            | 5-40         |
| GGT (U/l)  | 118     | 169          | 93            | 60            | 55            | 5-50         |
| BT (mg/dl) | 1,12    | 1,01         | 0,93          | 0,91          | 0,82          | 0,1-1,2      |
| FA (U/l)   | 218     | 209          | 221           | 204           | 203           | 60-280       |

Valores N: valores normales de referencia.

## DISCUSIÓN

Los bifosfonatos son fármacos de empleo generalizado en el tratamiento de la enfermedad ósea metabólica (osteoporosis, enfermedad de Paget), en la hipercalcemia de origen tumoral y, más recientemente, en la osteopenia asociada al empleo de corticoides y a la enfermedad de Crohn<sup>5</sup>. Los efectos secundarios generales derivados de su utilización son escasos debido a su peculiar perfil farmacodinámico, que combina una baja o nula distribución en los tejidos blandos con una gran afinidad por las estructuras calcificadas<sup>5</sup>. Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes<sup>2</sup> (dolor abdominal, alteraciones del ritmo intestinal, clínica dispéptica inespecífica, esofagitis y úlceras esofágicas). Presenta una clara relación con las dosis empleadas<sup>5,6</sup> y se asocia de manera más habitual con algunos de los primeros bifosfonatos comercializados, como el etidronato<sup>6,7</sup>.

En este contexto, la toxicidad hepática resulta excepcional. De forma aislada se han comunicado pequeñas elevaciones de las transaminasas (siempre por debajo del rango de dos veces los valores normales y, por tanto, sin reunir criterios de hepatitis) tras el uso de ciertos derivados bifosfonatos de primera generación —como el clodronato— a dosis elevadas<sup>8</sup>. Por lo que se refiere al alendronato, tanto en los informes previos a su comercialización como en amplios estudios controlados posteriores no se apreciaron signos de toxicidad hepática<sup>9</sup>. Únicamente se encuentran en la bibliografía dos casos de probable hepatitis tóxica de este origen<sup>3,4</sup>, aunque uno de ellos<sup>3</sup> con dudosa atribución etiológica por la existencia de un cuadro de cirrosis biliar primaria de base.

El mecanismo por el que se produce la lesión hepática no es bien conocido. Algunos autores<sup>1,10</sup> lo relacionan con la inhibición de la síntesis de colesterol inducida por determinados bifosfonatos, especialmente los de última generación, como el alendronato. Estos últimos son portadores de átomos de nitrógeno en su molécula que bloquearían la vía del mevalonato<sup>1</sup>, interfiriendo finalmente en el metabolismo lipídico intracelular.

En nuestro caso, la atribución etiológica de la lesión hepatocelular se realizó una vez descartadas de forma razonable otras potenciales causas de hepatitis aguda, básicamente autoinmunes, tóxicas, alcohólicas, metabólicas y virales (confirmándose la negatividad para VHC tanto por ELISA como por PCR, conforme recomiendan Farrell y Weltman<sup>11</sup>). Así mismo se descartaron otras posibles etiologías tóxico-medicamentosas al tener en cuenta posibles

fármacos consumidos en los 2 meses previos a la detección de las alteraciones analíticas con el fin de poder excluir preparados con toxicidad de latencia prolongada<sup>12</sup>. La paciente había tomado únicamente de forma adicional preparados orales de calcio, y su implicación patogénica se descartó al no estar documentada previamente su toxicidad, por su buena tolerancia previa durante años y por la normalización analítica posterior a pesar de haberse mantenido su administración. No se realizó biopsia hepática dada la buena evolución tras la supresión del fármaco ya que se consideró adecuadamente probada la causalidad conforme a criterios internacionales<sup>13</sup> y no concurrió ninguna de las circunstancias en la que se recomienda su práctica<sup>11,14,15</sup>: dudas diagnósticas, potencialidad de lesiones histológicas graves o ausencia de precedentes documentados en la bibliografía. Tampoco se realizó prueba de reexposición al fármaco por motivos éticos.

La evolución clínica del cuadro es compatible con un mecanismo patogénico idiosincrásico<sup>14,15</sup>, considerando la excepcionalidad del cuadro, la baja dosis del fármaco implicado y la existencia de un período de latencia tras el comienzo de su administración. El análisis del cuadro clínico de cara a establecer la relación causal se basa en un estudio detallado de criterios clínicos y cronológicos que permitan eliminar de manera razonable otras causas y demostrar en lo posible el papel etiológico del fármaco implicado. De hecho, el diagnóstico de certeza no se alcanza en la mayoría de las ocasiones (salvo que se produzca una reexposición accidental) dado que se basa en la positividad del test de provocación<sup>12,15</sup>. En el caso presentado, el tiempo de latencia desde la administración del fármaco y la detección de las alteraciones analíticas (entre una semana y 3 meses<sup>13</sup>), así como el transcurrido entre la supresión y la normalización bioquímica, son compatibles con una relación causal. Por tanto, aplicando los criterios cronológicos generales del Consenso Internacional de París<sup>13</sup>, la reacción es “indicativa de causalidad” por el momento de aparición y “muy indicativa” por su curso evolutivo.

En definitiva, creemos que dada la excepcionalidad de la toxicidad hepática por alendronato no se puede aconsejar un seguimiento sistemático de los parámetros de función hepática en los pacientes en que se prescriba (de hecho sólo se debe recomendar en el caso de fármacos que puedan originar toxicidad potencialmente grave en más del uno por ciento de los tratados<sup>16</sup>). Sin embargo, y desde el alto índice de sospecha siempre necesario<sup>17</sup>, el conocimiento de estos casos aislados puede contribuir a fundamentar su atribución etiológica en cuadros de hepatitis aguda de etiología incierta o con sospecha de origen farmacológico subyacente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher JE, Rogers MJ, Halagy JM: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133-138.

2. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddlings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 634-640.
3. Halabe A, Lifschmitz BM, Azuri J. Liver damage due to alendronate. *N Engl J Med* 2000; 343: 365-366.
4. Lieverse RJ. Hepatitis after alendronate. *Neth J Med* 1998; 53: 271-272.
5. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 639-646.
6. Mondelo N, Peluffo VA, Parma MD, Cointry GR, Copezza RF, Ferreti JL et al. Preclinical toxicity of bisphosphonates. *Medicine (B Aires)* 1997; 57 (Supl 1): 93-100.
7. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA, for the Risendronate Endoscopy Study Group. Endoscopy comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risendronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 95: 634-640.
8. Latinen K, Taube T. Clodronate as a cause of aminotransferase elevation. *Osteoporos Int* 1999; 10: 120-122.
9. Peter C, Rodan GA. Alendronate, from the laboratory to the patient: preclinical safety profile of alendronate. *Int J Clin Pract* 1999; Suppl 100: 3-8.
10. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-111.
11. Farrell GC, Weltman D. Drug-induced liver disease. En: Gitnick G, editor. *Current Hepatology*. Vol 16. Chicago: Mosby-Year-Book Medical Publishers, 1996.
12. Farrell GC. Management of drug-induced liver disease. En: Farrell GC, editor. *Drug-induced liver disease*. Edimburgo: Churchill-Livingstone; 1994: 163-171.
13. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS). International Consensus Meeting Working Group: Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
14. Zimmerman HJ: Hepatotoxicity. En: Bone RC, editor. *Disease-a-month masters in medicine*. Vol. 39. San Luis: Mosby-Year-Book. 1993; 10: 736-738.
15. Kaplowitz N. Drug metabolism and hepatotoxicity. En: Kaplowitz N, editor. *Liver and biliary diseases*. Baltimore: William & Wilkins, 1996: 103-120.
16. Dossing M, Sonne J. Drug induced hepatic disorders: incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1993; 9: 441-449.
17. Encinas A, Bruguera M. La hepatotoxicidad por fármacos: la prevención como objetivo. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 97-99.