

## Cartas al Director

### Fibrosis hepática tras tratamiento con psicofármacos

*Palabras clave:* Fibrosis hepática. Antidepresivos. Alprazolam.

*Key words:* Hepatic fibrosis. Antidepressants. Alprazolam.

*Sr. Director:*

La hepatotoxicidad como reacción adversa de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y de las benzodiacepinas, aunque conocida, es poco frecuente (1). Dada la alta incidencia de trastornos psiquiátricos y el elevado uso de estos medicamentos, creemos conveniente la publicación de un caso de fibrosis hepática en una paciente que tomaba tres psicofármacos además de un preparado de plantas medicinales.

#### Observación clínica

Estudiamos a una mujer de 32 años de edad, con antecedentes personales de alergia al polen y trastorno bipolar. Desde febrero de 2001 tomaba una infusión diaria de *Aquilea* tranquilizante (Tabla I). El 7 de diciembre de ese año inició tratamiento con sertralina, alprazolam y cloracepato. No tenía antecedentes de hepatitis, operaciones, transfusiones sanguíneas, tatuajes, inyecciones intravenosas o toma de bebidas alcohólicas. No había realizado viajes al extranjero y los análisis hepáticos siempre habían sido normales.

En enero del 2002, presentó un cuadro de diarrea, anorexia y pérdida de 10 kg de peso. En febrero de 2002 comenzó con ictericia, astenia y prurito. El 15 de febrero se suspendió la sertralina. La exploración física mostraba una paciente ligeramente icterica, sin otros datos de interés (peso: 50 kg, altura: 154 cm). En los análisis se encontró: bilirrubina total 3,8 mg/dl, bilirubi-

na directa 2,8 mg/dl, ASAT 108 IU/l, ALAT 281 IU/l, GGT 444 IU/l, FA 1200 IU/l. El hemograma y la coagulación eran normales. El 25 de mayo de 2002, la enferma fue remitida a nuestro centro. Se encontraba entonces asintomática y la exploración física era normal. Las serologías de los virus de la hepatitis A, B, C, citomegalovirus, herpes simple, *Salmonella*, *Brucella*, Epstein-Barr, VIH y *Coxiella burnetti*, y el ARN del VHC fueron negativos. Los autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, SMA, SLA, LKM), inmunoglobulinas, ceruloplasmina, cobre, sideremia, ferritina, alfa-1-antitripsina, hormonas tiroideas, anticuerpos anti gliadina y anti endomisio se hallaban dentro de la normalidad.

En la ecografía abdominal y en la colangiografía por resonancia magnética, el hígado, el páncreas, la vesícula y las vías biliares fueron normales.

Las alteraciones analíticas hepáticas fueron mejorando, normalizándose primero la bilirrubina y más tarde la fosfatasa alcalina. Sin embargo, persistió una elevación de la GGT (241 IU/l) y de la ALAT (66 IU/l), por lo que el 7 de julio se suspendieron el alprazolam y el cloracepato (Tabla I) y se efectuó una biopsia hepática. Se encontró un cilindro hepático con citoarquitectura alterada, a expensas de una fibrosis portal. Los espacios porta estaban ligeramente ensanchados, formándose finos puentes porto-portales, prácticamente sin actividad inflamatoria. El índice de Knodell era de cinco puntos (1 punto por necrosis erosiva leve focal; 0 puntos por citolisis parenquimatosa; 1 punto por inflamación portal leve y 3 puntos por fibrosis en puentes interportales). La paciente continuó asintomática y en el último control analítico, en noviembre de 2002, la GGT y la ALAT eran de 75 y 51 IU/l, respectivamente.

#### Discusión

En el caso descrito observamos una estrecha relación entre la toma de los medicamentos y el desarrollo de la lesión hepática. De acuerdo con los criterios de causalidad sobre los trastornos hepáticos provocados por fármacos de la escala del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (2), la puntuación obtenida fue de 6 puntos, por lo que la sospecha de

Tabla I. Fármacos y plantas medicinales ingeridos por la paciente

Fármaco	Dosis	Fecha inicio	Fecha final
Alprazolam	2,5 mg/día	Diciembre 2001	Julio 2002
Cloracepato	15 mg/día	Diciembre 2001	Julio 2002
Sertralina	Desde 25 a 100 mg/día	Diciembre 2001	Febrero 2002
Aquilea ( <i>Tilia platyphyllos</i> , <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Achillea millefolium</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> , <i>Citrus aurantium</i> , <i>Valeriana officinalis</i> , <i>Lippia citriodora</i> , <i>Humulus Lupulus</i> , <i>Lavandula officinalis</i> )	1 infusión/ día	Febrero 2001	Mayo 2002

hepatotoxicidad se considera "probable". Aunque en un primer momento, se atribuyó la lesión hepática a la sertralina, la evolución posterior y las lesiones de la biopsia hepática nos impiden afirmar con certeza cuál de los psicofármacos fue el causante.

Se han descrito alteraciones hepáticas con sertralina en 1,28 casos/100.000 pacientes-año (1). En la revisión bibliográfica efectuada (Medline utilizando como descriptores *sertraline*, *alprazolam*, *clorazepate*, *serotonin uptake inhibitors*, *benzodiazepines*, *hepatitis*, *liver fibrosis*, *liver cirrhosis*) hemos encontrado 4 casos de hepatotoxicidad por alprazolam (3) y uno por cloracepato (4). En la mayoría de estos enfermos, igual que ocurría en nuestro caso, se estaban administrando también otros psicofármacos. Además, es bien conocida la capacidad de la sertralina de interaccionar con múltiples fármacos, entre ellos el alprazolam, a través de la inhibición del citocromo P450 3A. Por lo tanto no descartamos la posibilidad de hepatotoxicidad inducida simultáneamente por ambos fármacos.

Es poco probable que algunos de los componentes del producto de herboristería (5,6) fueran la causa del cuadro, ya que lo tomaba desde casi un año antes, aunque sí pudieran haber potenciado los efectos de los fármacos.

En la bibliografía revisada sólo hemos encontrado dos casos de fibrosis hepática, en relación con la administración de fluoxetina (7) y bentazepam (8), respectivamente.

Para concluir, dada la alta incidencia de los trastornos depresivos y el empleo frecuente de ISRS y benzodiacepinas, queremos destacar que, ante la sospecha de hepatotoxicidad, es necesaria la retirada total de estos fármacos

A. Gil-Martín, F. Sáez-Royuela<sup>1</sup>, L. Arias<sup>1</sup>, M. L. Angulo<sup>1</sup> y B. Nogal<sup>2</sup>

*Servicios de Medicina Interna, <sup>1</sup>Aparato Digestivo, y <sup>2</sup>Farmacia Hospitalaria. Hospital General Yagüe. Burgos*

## Bibliografía

1. Carvajal A, García del Pozo J, Sánchez A, Velasco A, Rueda de Castro AM, Lucena MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 135-7.
2. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, De la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-30.
3. Moulin CH, Rolachon A, Cohard M, Girad M, Bichard P, Pasquier D, et al. Fulminant hepatitis secondary to alprazolam. *Thérapie* 1994; 49: 362-3.
4. Parker JL. Potassium clorazepate (Tranxene)-induced jaundice. *Postgrad Med J* 1979; 55: 908-10.
5. Andrade JL, Lucena MI, García-Cortés M. Hepatotoxicidad por infusión de hierbas. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 327-32.
6. Honcharick P. Herbal products and antidepressants. *Can Pharm* 1999; 132: 25-6.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Aguilar J, Lazo MD, Camargo R, Moreno P, et al. Chronic liver injury related to use of bentazepam. *Digest Dis Sci* 2000; 45: 1400-4.
8. Johnston DE, Wheeler DE. Chronic hepatitis related to use of fluoxetine. *Am J Gastroent* 1997; 92: 1225-6.