

inflamación periportal y estenosis de las vénulas portales que rodean al absceso<sup>3,4</sup>. En nuestro caso posiblemente la trombosis portal fuese secundaria a un mecanismo inflamatorio y también por compresión local por las adenopatías reactivas. Residualmente, hasta en el 63% de los casos puede permanecer la trombosis portal<sup>3</sup>. En nuestro paciente, a pesar de mantener el tratamiento anticoagulante, la trombosis no se resolvió y como consecuencia de esto se desarrollaron varices esofágicas.

El hallazgo de masas hepáticas y trombosis portal plantea el diagnóstico diferencial entre absceso hepático y hepatocarcinoma con trombosis portal asociada<sup>3,4</sup>. La distinción entre ambas enfermedades no siempre es fácil. La presencia de fiebre, la ausencia de hepatopatía previa, el rápido crecimiento de las lesiones y la respuesta al tratamiento antibiótico orientan hacia la presencia de absceso hepático. La realización de hemocultivos y el cultivo de punción de las lesiones hepáticas también pueden ayudar al diagnóstico<sup>3</sup>. En nuestro caso se aisló *G. morbillorum* en los hemocultivos y, tras tratamiento, las lesiones disminuyeron de tamaño. El *G. morbillorum* es un coco grampositivo anaerobio comensal de las membranas mucosas. Suele originar infecciones por diseminación hematógena, como endocarditis, peritonitis, artritis, meningitis y, más raramente, abscesos hepáticos<sup>5,6</sup>.

## Bibliografía

1. Aguas M, Bastida G, Nos P, Beltran B, Grueso JL, Ponce J. Septic thrombophlebitis of the mesenteric vein and multiple liver abscesses in a patient with Crohn's disease at onset. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:22.
2. Nishimori H, Ezoe E, Ura H, Imaizumi H, Meguri M, Furuhashi T, et al. Septic thrombophlebitis of the portal and mesenteric veins as complication of appendicitis: Report of a case. *Surg Today*. 2004;34:173-6.
3. Syed MA, Kim TK, Jang HJ. Portal and hepatic vein thrombosis in liver abscess: CT findings. *Eur J Radiol*. 2007;61:513-519.
4. Brown KT, Gandhi RT, Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI. Pylephitis and liver abscess mimicking hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2:221-5.
5. Arroyo Masa E, Arroyo Masa M, García Carrasco C, Martínez Giles MJ, Vázquez Labrador JM, Magro Ledesma D. Abscesos hepáticos múltiples por *Gemella morbillorum*. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:251-4.
6. Corchado Berjano C, Vinagre Rodríguez G, Guiberteau Sánchez A, Romero Herrera G, Vázquez Labrador JM, Aguilera Musso D. Abscesos hepáticos por *Gemella morbillorum*. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:507-8.

Montserrat Rodríguez Framil\*, Santiago Tomé Martínez de Rituerto, Esteban Otero Antón y Francisco Lado Lado

Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: mrodfr@yahoo.es  
(M. Rodríguez Framil).

doi:10.1016/j.gastrohep.2009.07.007

## Lesión hepatocelular aguda tras exposición sucesiva a clozapina y olanzapina en un paciente con hepatitis crónica C

### Acute hepatocellular lesion after successive exposure to clozapine and olanzapine in a patient with chronic hepatitis C infection

Sr. Director:

Los antipsicóticos atípicos constituyen en la actualidad uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, y desplazan a los antipsicóticos clásicos debido a su mayor eficacia y, principalmente, a que presentan menor incidencia de efectos extrapiramidales y un menor efecto sobre la prolactina.

La olanzapina (una tienobenzodiazepina) y la clozapina (una dibenzodiazepina) son antipsicóticos atípicos de segunda generación. Se han comunicado casos de hepatotoxicidad en relación con el uso de una u otra molécula<sup>1-9</sup>. Aportamos el caso de un paciente diagnosticado de hepatitis crónica por VHC y esquizofrenia paranoide, que desarrolló

lesión hepatocelular aguda, primero tras la administración de clozapina y posteriormente tras la toma de olanzapina.

### Caso clínico

Varón de 35 años diagnosticado en 1996 de hepatitis C crónica, sin respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina. Posteriormente, se lo diagnosticó de esquizofrenia paranoide, que se trató con clozapina en dosis de 25 mg/día (agosto de 2007). A los 2 meses de iniciar el tratamiento con clozapina desarrolló una hepatitis aguda asintomática (tabla 1), que se fue resolviendo paulatinamente tras la suspensión del fármaco hasta alcanzar valores basales de aminotransferasas al mes y medio de la retirada. A los pocos días de estos últimos resultados, el paciente tuvo otro brote psicótico y se lo trató con otro antipsicótico atípico, olanzapina, en dosis de 2,5 mg/día (diciembre de 2007), y aproximadamente al mes se apreció de nuevo un aumento asintomático de niveles de aminotransferasas (tabla 1), que obligó nuevamente a la suspensión del fármaco (enero de 2008). No hubo eosinofilia. A las 4 semanas, se empezó a apreciar mejoría analítica (tabla 1), por lo que se retornó a las cifras previas a la administración del antipsicótico a los 4 meses.

Tabla 1

	Clozapina			Olanzapina			
	Abr-07	Oct-07	Nov-07	Dic-07	Ene-08	Feb-08	May-08
GOT (8–30 U/l)	78	418	542	139	500	411	52
GPT (10–40–U/l)	188	655	723	266	714	446	92
GGT (2–30 U/l)	134	648	586	340	290	410	269

GGT: Gamma Glutamyltranspeptidasa; GOT: Aspartato Aminotransferasa; GPT: Alanino Aminotransferasa.  
Esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el Sistema de “Tarjeta Amarilla”.

## Discusión

El aumento asintomático y transitorio de las enzimas hepáticas debido a los antipsicóticos atípicos es relativamente frecuente. De acuerdo con la ficha técnica, la estrategia que se debe adoptar es la de reducir la dosis del fármaco en la medida de lo posible e incluso suspenderlo, principalmente si aparecen síntomas como dolor abdominal, mialgias, fatiga o eosinofilia.

La relación causal entre antipsicóticos atípicos y hepatotoxicidad es bien conocida<sup>1,4,5</sup>. Existen distintos *estudios comparativos* entre olanzapina y clozapina con otros fármacos antipsicóticos e incluso frente a placebo, en los que se pone de manifiesto la reacción medicamentosa adversa que exponemos<sup>6,7</sup>. La expresión clínica es variable, y comprende desde elevaciones transitorias de aminotransferasas hasta hepatitis icterica que se ha notificado para olanzapina<sup>1</sup>, e incluso fallo hepático fulminante y muerte con clozapina<sup>8,9</sup>.

El presente caso supone el primero en la literatura médica de hepatotoxicidad cruzada a clozapina y olanzapina; si aplicamos la escala CIOMS (Council For International Organizations Of Medical Sciences) obtenemos una puntuación de 7 puntos (diagnóstico probable). El período de latencia de la hepatotoxicidad por clozapina varía de unos casos a otros, entre una y 13 semanas. En nuestro paciente fue de 8 semanas. En cuanto a la olanzapina, el período de latencia de la reacción en el presente caso comenzó al mes de iniciar el tratamiento, probablemente porque se había expuesto previamente al paciente a clozapina. Se han descrito casos de desarrollo de hepatotoxicidad tras administración de olanzapina desde pocos días después del inicio de tratamiento hasta 3 años después de su introducción. El tiempo hasta la resolución es más uniforme; en la mayor parte de los casos, incluido el caso aquí descrito, es de entre 2 y 4 semanas<sup>2–4,7,8</sup>.

Existen evidencias en la literatura médica de reexposición positiva a estos fármacos. Así, se describe un caso de un paciente que desarrolló hepatotoxicidad por olanzapina y que 25 días tras una segunda exposición, un año después del primer episodio, presentó un aumento de aminotransferasas que retornaron a sus valores iniciales a las 3 semanas de la suspensión<sup>1</sup>. En este caso, al igual que ocurrió en el caso aquí presentado, el período de latencia tras la reexposición fue más corto que el del episodio inicial, aunque sin evidencia de alergia farmacológica o respuesta inmunitaria.

El mecanismo por el que se produce hepatotoxicidad debido a estos antipsicóticos es desconocido. Olanzapina y clozapina se usan en dosis muy variables, por lo que parece que el mecanismo de hepatotoxicidad no es dependiente de la dosis. Algunos autores se inclinan a afirmar que el aumento de enzimas hepáticas no es más que un fenómeno adaptativo al fármaco<sup>4</sup> y otros lo relacionan con la actividad del citocromo p-450<sup>8</sup>. En todo caso, parece tratarse de un fenómeno de idiosincrasia metabólica.

En conclusión, será especialmente importante monitorizar la función hepática en pacientes con hepatopatía de base que requieran tratamiento con estos fármacos, y suspender inmediatamente la medicación ante la sospecha de toxicidad hepática. Y sobre la base de lo descrito en éste y en otros casos clínicos, cuando se haya tenido un episodio de hepatotoxicidad debido a fármacos antipsicóticos atípicos debe evitarse la reexposición con fármacos del mismo grupo por el riesgo de reacción cruzada.

## Bibliografía

- Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S, Onen B, Doksat K, Sonsuz A. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: A case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1163–6.
- Jadallah KA, Limauro DL. Acute hepatocellular-cholestatic liver injury after olanzapine therapy Mercy Hospital. *Pittsburg*. 2003; 138:357–8.
- Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321:156–8.
- Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Miller C, Overbauer H, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *Schizophr Res*. 1996;18:126–7.
- Gaertner HJ, Fischer E, Hoss J. Side effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99:597–100.
- Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1547–56.
- Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. *J Clin Psychopharmacol*. Hepatotoxicity of clozapine. 1997;14:314–7.
- Macfarlane B, Davies S, Mannan K, Sarsam R, Pariente D, Dooley J. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: A case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol*. 1997;112:1707–9.

9. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: A case report. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:376–8.

Rosa Gómez Espín<sup>a,\*</sup>, Isabel Sánchez Quiles<sup>b</sup>, Hacibe Hallal<sup>a</sup> y Joaquín Plaza<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección Aparato Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia

doi:10.1016/j.gastrohep.2009.08.001

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Morales Meseguer, Murcia

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: rgomezespín@hotmail.com  
(R. Gómez Espín).

## Ictericia obstructiva intermitente secundaria a síndrome de Lemmel

### Intermittent obstructive jaundice by Lemmel's syndrome

Sr. Director:

Lemmel observó en 1934 que la presencia de divertículos duodenales próximos a la papila de Vater podía favorecer el desarrollo de enfermedades pancreaticobiliares<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 64 años que ingresa por descompensación de insuficiencia cardíaca. Refiere episodios de dolor abdominal autolimitados, aumento del ritmo deposicional con heces de coloración blanquecina y ligera astenia. Afebril. En la analítica del ingreso no hay alteraciones destacables. Los coprocultivos son negativos y la colonoscopia es normal. Durante el ingreso, vuelve a presentar episodio de dolor abdominal autolimitado que se inicia tras la ingesta acompañado de tinte icterico, heces blanquecinas y coluria; en ese momento destaca en la analítica: bilirrubina total: 2,57 mg/dl (directa: 2,32 mg/dl), aspartato transaminasa (AST): 114 U/l (1–40), gammaglutamil transpeptidasa (GGT): 205 U/l (1–41), fosfatasa alcalina (FA): 265 U/l (1–60), alanito transaminasa (ALT): 185 U/l (40–130), y lipasa pancreática: 90,4 U/l (13–60). Se revisa el tratamiento en busca de interacciones farmacológicas o hepatotoxicidad. El estudio serológico de virus de hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, y de inmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos del citoplasma antineutrófilo-citoplasmático (c-ANCA), anticuerpos del citoplasma antineutrófilo-perinuclear (p-ANCA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA), anticuerpos microsomas contra hígado-riñón (Anti-LKM-1) y anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (Anti-LC1) es normal o negativo. A las 72 h desaparece la ictericia, la coluria y la acolia, y los valores analíticos son los siguientes: bilirrubina total: 0,86 mg/dl, AST: 27 U/l, ALT: 28 U/l, GGT: 89 U/l, FA: 109 U/l y lipasa pancreática: 48,5 U/l. Se solicitan gastroscopia y tomografía computarizada abdominal que resultan normales, y una gammagrafía con galio muestra captación inespecífica a nivel epigástrico. Se realiza colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y

se observa la papila de Vater en el interior de un gran divertículo, que se logra sacar al exterior y canalizarla por vía biliar normal sin cálculos con el cístico permeable, y resulta la colangiografía normal. Se realiza esfinterotomía. El estudio se completa con un tránsito gastroduodenal y se descartan otros divertículos duodenales. Durante el periodo de seguimiento, el paciente no vuelve a presentar clínica de dolor abdominal ni episodios de ictericia obstructiva.

La incidencia de los divertículos duodenales está en torno al 22%<sup>2</sup>. Las complicaciones pancreatobiliares que los divertículos duodenales pueden originar son más frecuentes con la edad y proporcionales a su tamaño<sup>3,4</sup>. Tras el colon, el duodeno es la segunda localización más frecuente, sobre todo en la segunda porción dentro de los 3 cm del área próxima a la ampolla de Vater, pueden alcanzar los 10 cm y ser múltiples en un 30% de los casos<sup>5</sup>. Sólo el 10% son sintomáticos y generalmente descubiertos durante otros estudios gastroduodenales. Pueden manifestarse como esteatorrea, dolor abdominal rebelde, hemorragia digestiva, diverticulitis, perforación, obstrucción intestinal y alteraciones biliopancreáticas. Rara vez se malignizan y menos del 1% requerirá tratamiento quirúrgico<sup>6</sup>. Según su relación con la papila, los divertículos periampulares se clasifican en tipo I (papila intradiverticular), tipo II (papila en el margen del divertículo o yuxtapapilar) y tipo III (papila cercana al divertículo [menos de 3 cm])<sup>7</sup>. El tipo I es el más infrecuente. El síndrome de Lemmel relaciona los divertículos periampulares con alteraciones del árbol biliar, como litiasis recurrentes, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis. El mecanismo exacto aún no se ha definido bien, probablemente está relacionado con incremento de presión, inflamación, obstrucción mecánica, disfunción o espasmos del esfínter de Oddi que favorece el reflujo y el estasis biliar<sup>8</sup>. La presencia de bacterias en la vía biliar se incrementa conforme los divertículos están más próximos a la papila; además la actividad betaglucuronidasa de algunas favorece la precipitación de bilirrubinato cálcico y la incidencia de coledocolitiasis. Se ha observado un incremento de pancreatitis y colangitis, bien por la presencia de cálculos favorecidos por gérmenes o bien por la disfunción u obstrucción mecánica del esfínter de Oddi<sup>9</sup>. El tratamiento quirúrgico se reserva para casos de perforación o hemorragia importante y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía es preferible en caso de las alteraciones pancreatobiliares.