

4. Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Takayasu's arteritis. En: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1991. p. 294-5.
5. Levitsky J, Harrison JR, Cohen RD. Crohn's disease and Takayasu's arteritis. J Clin Gastroenterol. 2002;34:454-6.
6. Sato R, Sato Y, Ishikawa H, Oshima Y, Suzuki T, Watanabe S, et al. Takayasu's arteritis associated with ulcerative colitis. Inn Med. 1994;33:759-63.
7. Arend WP, Michel BA, Block DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu Arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1129.
8. Weyand CM. Medium and large vessel vasculitis: a review. N Engl J Med. 2003;349:160-9.
9. Strober W, Ludviksson BR, Fuss JJ. The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn disease. Ann Intern Med. 1998;128:848-56.
10. Reny JL, Paul JF, Lefebvre C, Champion K, et al. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. Ann Med Interne. 2003;154:85-90.



HEPATITIS AGUDA SECUNDARIA A BUPROPIÓN

Sr. Director: Bupropión es un antidepresivo monocíclico cuyo mecanismo de acción está basado en inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas e indolaminas¹. Se utiliza principalmente en el tratamiento de la depresión y la dependencia al tabaco². Se desconoce el mecanismo por el cual bupropión potencia la actividad de los pacientes a abstenerse de fumar. No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Presentamos un caso de hepatitis aguda por bupropión.

Varón de 48 años de edad, que consultó por presentar ictericia cutaneomucosa y coluria en los últimos 4 días. Entre sus antecedentes personales destacaba: etilismo crónico y fumador de 20 cigarrillos al día.

Dos meses antes había comenzado un tratamiento con disulfiram y naltrexona para la deshabituación del alcohol. Además, en el segundo mes añadió bupropión como tratamiento deshabituador del tabaco. Inició con 150 mg de bupropión diarios, que aumentó al doble al cabo de 15 días. A los 15 días del aumento de la dosis presentó una ictericia cutaneomucosa, que motivó su consulta. La exploración física mostró una hepatomegalia de 2 cm e ictericia mucocutánea.

Los hallazgos analíticos relevantes fueron: ALT 1.405 (valores normales [VN], 10-40 U/l), AST 473 (8-30 U/l), GGT 647 U/l (10-30 U/l), FA 803 (90-360 U/l), bilirrubina total/directa 12,14/6,2 mg/dl, actividad de protrombina 68%, ANA positivo 1/80, y AMA positivo 1/80. Hemograma, α_1 -antitripsina y ceruloplasmina normales. SMA negativo. La serología para virus A, B, C y VIH fue negativa. La ecografía abdominal fue normal, con la excepción de hepatomegalia homogénea.

TABLA I. Evolución de los valores de transaminasas y bilirrubina

Fecha	ALT (U/l)	ASP (U/l)	FA (U/l)	GT (U/l)	Bilirrubina esterificada (mg/dl)
25/04/05	86	40	182	99	0,93
17/06/05	1.405	—	—	—	—
20/06/05	1.075	473	803	647	12,14
22/06/05	889	362	708	551	6,35
24/06/05	561	198	360	324	3,58
26/06/05	271	92	317	242	1,33
02/09/05	43	28	184	103	0,42
26/12/05	62	34	185	116	1,02
15/11/06	84	40	175	100	0,34
23/02/07	40	26	190	28	0,70
28/06/07	68	34	187	105	0,40
17/12/07	67	41	178	145	0,81

En la tabla I se muestra la evolución de las alteraciones analíticas, con normalización de las transaminasas y bilirrubina a los 77 días del inicio del cuadro. Actualmente, el paciente sigue tomando alcohol y presenta una ligera elevación de los parámetros hepáticos con negativización de ANA y AMA.

Bupropión se considera un agente antidepresivo seguro y bien tolerado. Ensayos preclínicos anteriores realizados en animales, que recibían altas dosis de bupropión durante prolongados períodos, mostraron alteraciones hepáticas reversibles tras el cese del tratamiento. Ensayos clínicos de precomercialización mostraron una incidencia < 1% en la alteración de las enzimas hepáticas³⁻⁵. Otros 2 ensayos clínicos aleatorizados sobre la terapia con bupropión para dejar de fumar no mostraron ningún efecto adverso hepático durante las 7 y 9 semanas que duró el tratamiento⁶.

No se conoce el mecanismo por el cual se produce el daño hepático.

Describimos el caso de un paciente que tenía una ligera hipertransaminasemia y que desarrolló una hepatitis aguda a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con bupropión con posterior normalización de los parámetros hepáticos tras la suspensión; además, hemos descartado de forma razonable otras etiologías.

Una búsqueda bibliográfica en MEDLINE nos permitió encontrar otros 4 casos de hepatitis aguda producida por bupropión desde el comienzo de su uso. Los 2 primeros^{7,8} se caracterizaban, al igual que el nuestro, por un aumento de las transaminasas y la bilirrubina a los 54 y 41 días de iniciar tratamiento, valores que se normalizaron a los 10 y 11 días, respectivamente, de su suspensión. Además, en el caso de Oslin, el paciente fue nuevamente tratado con bupropión, con lo que se produjo un nuevo aumento de las transaminasas al cabo de 4 días, valores que se normalizaron a los 35 días de suspenderlo. El tercer caso⁹ destacó por ser el primero de una hepatitis colestásica secundaria a bupropión con unos valores de bilirrubina que fueron anormales, aun después de suspender el tratamiento. Este caso, junto con el segundo y el nuestro, además se caracterizó por la presencia en sangre de anticuerpos ANA, que desaparecieron al cesar el tratamiento. El último y más reciente episodio¹⁰ ocurrió tras 6 meses de tratamiento con bupropión y es el único que ha tenido un desenlace fatal.

JOSÉ CARLOS TITOS-ARCOS^a, HACIBE HALLAL^b, VIRGINIA COLLADOS^a Y JOAQUÍN PLAZA-ANIORTE^a

^aServicio de Farmacia. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia, España.

^bSección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagshaw SM, Cload B, Gilmour J, Leung ST, Bowen TJ. Drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with bupropion administration. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:572-5.
2. Hurt RD, Sahs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med. 1997;337:1195-202.
3. Tucker WE. Preclinical toxicology of bupropion: an overview. J Clin Psychiatry. 1983;44:60-2.
4. Othmer E, Othmer SC, Stern WC, Van Wyck Fleet J. Long-term efficacy and safety of bupropion. J Clin Psychiatry. 1983;44:153-6.
5. Fleet JW, Manberg PJ, Miller LL, Harto-Truax N, Sato T, Fleck RJ, et al. Overview of clinically significant adverse reactions to bupropion. J Clin Psychiatry. 1983;44:191-6.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Josthson JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med. 1999;340:685-91.
7. Oslin DW, Duffy K. The rise of serum aminotransferases in a patient treated with bupropion. J Clin Psychopharmacol. 1993;13:364-5.
8. Hu KQ, Tiyyagura L, Kanel G, Redeker AG. Acute hepatitis induced by bupropion. Dig Dis Sci. 2000;45:1872-3.
9. Alvaro D, Onetti-Muda A, Moscatelli R, Attili AF. Acute cholestatic hepatitis induced by bupropion prescribed as pharmacological support to stop smoking. A case report. Dig Liver Dis. 2001;33:703-6.
10. Jumayun F, Shehab TM, Tworek JA, Fontana RJ. A fatal case of bupropion (Zyban) hepatotoxicity with autoimmune features: case report. J Med Case Reports. 2007;1:88.