

3. Cabeza Martínez R, Leis Dosil V, Suárez Fernández R. Uñas y enfermedades sistémicas. *Piel*. 2006;21:430-4.
4. Ginarte M, Monteagudo B, Toribio J. Yellow nail syndrome and lung lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:432-3.
5. Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL. Nail abnormalities: Clues to systemic disease. *Am Fam Physician*. 2004;69:1417-24.
6. Gül U, Kiliç A. Muehrcke's lines on nails alter cyclophosphamide/adriamycin/fluorouracil. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1089-90.
7. Muehrcke RC. The finger-nails in chronic hypoalbuminemia; a new physical sign. *Br Med J*. 1956;1:1327-8.
8. Weiser JA, Rogers HD, Scher RK, Grossman ME. Signs of a "broken heart": Suspected Muehrcke lines after cardiac surgery. *Arch Dermatol*. 2007;143:815-6.
9. Schwartz RA, Vickerman CE. Muehrcke's lines of the fingernails. *Arch Intern Med*. 1979;139:242.
10. Morrison Bryant M, Gradon JD. Muehrcke's lines. *N Engl J Med*. 2007;357:917.

Benigno Monteagudo^{a,*}, Miguel Cabanillas^a, Óscar Suárez-Amor^a, Laura Martínez-Calvo^b y Begoña Graña-Suárez^c

^a*Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, Estrada de San Pedro de Leixa, Ferrol, La Coruña, España*

^b*Medicina Familiar y Comunitaria, Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, Estrada de San Pedro de Leixa, Ferrol, La Coruña, España*

^c*Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, Estrada de San Pedro de Leixa, Ferrol, La Coruña, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: benims@hotmail.com (B. Monteagudo).

doi:10.1016/j.gastrohep.2008.11.011

Hepatitis colestásica por venlafaxina

Venlafaxine-induced cholestatic hepatitis

Sr. Director:

La venlafaxina es un antidepresivo de segunda generación que inhibe significativamente la recaptación de serotonina y noradrenalina, y que carece de afinidad por otros receptores. Presentamos un caso de hepatotoxicidad producido por venlafaxina con buena evolución clínica.

Se trata de un varón de 39 años de edad, que no presentaba hábitos tóxicos ni antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Se le diagnosticó de un cuadro ansiosodepresivo un mes previo al ingreso, por lo que inició tratamiento con 1 mg/24 h de loracepam, 5 mg de cloracepato dipotásico (3 comp/día durante 4 días) y 75 mg/12 h de venlafaxina. Tras 10 días de tratamiento, el paciente refirió molestias en hipocondrio derecho, astenia e ictericia, posteriormente se añadió prurito y coluria. Por este motivo, el paciente quedó hospitalizado en nuestro centro.

En las diferentes pruebas complementarias realizadas al ingreso destacó una elevación de enzimas hepáticas de citólisis (546 U de aspartato-aminotransferasa, 103 U de alanina-aminotransferasa) y colestasis (880 U/l de fosfatasa alcalina, 120 U/l de gammaglutamil transpeptidasa, 18,64/15,21 mg/dl de bilirrubina total y directa). La ecografía abdominal mostró colelitiasis sin signos u otras alteraciones, la tomografía computarizada abdominal resultó normal y una biopsia hepática se informó como hígado con signos de colestasis. La serología de virus (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus), anticuerpos no organo-específicos (ANOE), ceruloplasmina y metabolismo férrico resultaron normales o negativos.

Ante la sospecha de hepatotoxicidad producida por fármacos, se retiró el tratamiento y el paciente experimentó una mejoría gradual con normalización de los parámetros hepáticos a los 5 meses.

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la serotonina de segunda generación, no relacionado estructuralmente con ninguno de los fármacos de su mismo grupo. Según la ficha técnica de Vandral^{®1}, se describe la elevación de las aminotransferasas como una reacción adversa poco frecuente (del 0,01 al 0,1%), sin mencionar en ningún caso la hepatitis o la ictericia. Lucena et al² encontraron una incidencia de hepatotoxicidad en el 2,4% de los pacientes en tratamiento con venlafaxina, perfil de seguridad muy similar a los fármacos de su mismo grupo y mucho más favorable que con los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores de la monoaminooxidasa.

La posología habitual para el tratamiento de depresión o para la prevención de nuevos cuadros depresivos es de 75 mg/día, pero la dosis aumenta progresivamente si no se consigue un efecto terapéutico. En la literatura científica se han hallado casos de hepatotoxicidad con dosis bajas de venlafaxina³, aunque en el caso relatado por Sencan et al⁴, la paciente también padecía de hepatitis crónica previamente. Aunque este tipo de reacciones adversas suelen ser impredecibles³, parece ser que algún mecanismo que reduzca la capacidad de metabolización del fármaco en el individuo podría estar implicado; por esto, el hecho de no haberse realizado la escalada de dosis en nuestro paciente podría haber contribuido a la aparición de la toxicidad. Recientemente se ha puesto de manifiesto, en todo caso, que la hepatotoxicidad idiosincrásica no es completamente independiente de la dosis y que es más probable cuando el fármaco se ingiere a una dosis diaria igual o superior a 50 mg⁵.

La hepatotoxicidad de nuestro caso es de tipo colestásico, sin embargo, otros casos encontrados muestran un patrón hepatocelular⁶ o mixto⁷, por lo que el mecanismo de daño hepático no está todavía clarificado.

Si se aplica el algoritmo diagnóstico indicado por Andrade et al⁸, todos los datos indican que la hepatotoxicidad se debió a toxicidad inducida por venlafaxina, ya que las pruebas realizadas descartan una enfermedad autoinmunitaria o por infección vírica, y que la sintomatología aparece después del inicio del tratamiento y desaparece tras la suspensión de éste.

En la medicación concomitante del paciente en el momento de producirse la reacción adversa se describe la incidencia de alteración de las enzimas hepáticas de forma excepcional u ocasional (menos del 0,01 al 9%). Según sus fichas técnicas^{9,10}, no se ha documentado ninguna interacción entre los distintos fármacos que pueda explicar una inhibición en el metabolismo, ya que la venlafaxina es un inhibidor débil de citocromo P450 2D6 y se metaboliza principalmente a través de este mismo citocromo, ruta metabólica que no comparten el resto de los fármacos.

La monitorización de las enzimas hepáticas para la prevención de la hepatotoxicidad inducida por fármacos sigue siendo controvertida. Si bien ha demostrado su utilidad para algún supuesto concreto, como el tratamiento antituberculoso, el hecho de que esta reacción aparezca de forma abrupta y variable en el tiempo desde el inicio del tratamiento (de 20 días a 2 meses) haría que esta práctica no sea muy eficiente en el caso de venlafaxina. Por esto, ante la falta de un método de cribado que identifique a los individuos susceptibles de presentar hepatotoxicidad inducida por fármacos, la actuación precoz ante la aparición de los primeros síntomas puede prevenir la aparición de un daño hepático grave.

Bibliografía

1. Ficha Técnica de Vandral[®].
2. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:249–62.
3. Phillips BB, Digmann RR, Beck MG. Hepatitis associated with low-dose venlafaxine for postmenopausal vasomotor symptoms. *Ann Pharmacother.* 2006;40:323–7.

4. Sencan I, Sahin I, Ozcetin A. Low-dose venlafaxine-associated liver toxicity in chronic hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2004;38:352–3.
5. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: Search for signals. *Hepatology.* 2008;47:2003–9.
6. Maroy B. Hépatite aiguë cytolytique après prise de venlafaxine. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:794–804.
7. Cardona X. Venlafaxine associated hepatitis. *Ann Int Med.* 2000;132:417.
8. Andrade R, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:1–16.
9. Ficha técnica de Tranxilum[®].
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68479&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Virginia Collados Arroyo^{a,*}, Hacibe Hallal^b,
José Luis Rodrigo Agudo^b y Joaquín Plaza Anierte^a

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

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vircoll@wanadoo.es
(V. Collados Arroyo).

doi:10.1016/j.gastrohep.2008.11.012

Colestasis intrahepática grave asociada a la ingesta de cetiricina

Severe intrahepatic cholestasis associated with cetirizine

Sr. Director:

La cetiricina es un potente antihistamínico tipo H1 que se usa habitualmente para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Presentamos un caso de colestasis inducida por cetiricina en un varón de 32 años sin enfermedad hepatobiliar previa.

Se trata de un varón de 32 años que ingresó en nuestro hospital en agosto de 2006 por presentar en los últimos días astenia, ictericia y prurito. El paciente había estado tomando 10 mg/día de cetiricina por presentar una rinitis alérgica durante 4 meses antes de su ingreso. No consumía alcohol ni otras drogas, ni había tomado otros fármacos. La exploración física reveló ictericia y hepatomegalia. La analítica demostró bilirrubina total de 28,7 mg/dl (bilirrubina directa de 21 mg/dl), gammaglutamil transpeptidasa de

12 U/l y fosfatasa alcalina de 304 U/l. Las cifras de aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa fueron normales. Las serologías de los virus A, B, C, citomegalovirus y de Epstein-Barr fueron negativas, así como los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-mitocondriales, los anticuerpos dirigidos contra el músculo liso y los anticuerpos microsómicos contra hígado y riñón. Los valores séricos de hierro, ferritina, transferrina, cobre, alfa-1-antitripsina y la excreción urinaria de cobre fueron normales. Se realizaron una ecografía abdominal y una colangiografía por resonancia magnética que no revelaron alteraciones. Realizamos una biopsia hepática percutánea que demostró colestasis hepatocelular y canalicular en zona 3, con escasa inflamación y sin daño ductular (fig. 1). En ese momento, pensamos que la cetiricina podría ser la causa probable de la colestasis y se suspendió.

Quince días después de suspender la cetiricina, la bilirrubina total alcanzó un pico máximo de 38,7 mg/dl (bilirrubina directa de 27 mg/dl), por lo que decidimos iniciar tratamiento con ácido ursodesoxicólico en dosis de 1200 mg/día. En las semanas posteriores, hubo una mejoría progresiva del enfermo, desapareció gradualmente la astenia y la ictericia, y alcanzó cifras de bilirrubina normales en 3 meses.