



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



CARTAS AL DIRECTOR

Hepatitis aguda tóxica secundaria a dosis única de bupropion

Acute toxic hepatitis secondary to a single dose of bupropion

Introducción

La depresión es una de las enfermedades más prevalentes en la sociedad de nuestros días. Del mismo modo constantemente el número de fármacos antidepresivos se multiplica en el mercado. Las opciones terapéuticas se incrementan de manera que los antidepresivos «clásicos» casi ya han pasado a un segundo plano. La introducción de nuevos fármacos o en nuevas dosis o presentaciones hace que debamos estar atentos a la posible aparición de efectos secundarios no suficientemente conocidos.

Las reacciones adversas a medicamentos son causa de enfermedad hepática con gran frecuencia.

En un estudio multicéntrico realizado en España en el año 2002 se establece la frecuencia de daño hepático agudo producido por fármacos (descartadas otras causas) en aproximadamente 7,4 casos por millón de habitantes y año¹.

La expresión clínica es tremendamente variable, desde una mera elevación asintomática y a menudo reversible de las enzimas hepáticas hasta una necrosis hepática fulminante.

Los medicamentos causan daño en el hígado principalmente por dos mecanismos:

- Toxicidad directa o intrínseca: daño reproducible, dosis dependiente con aparición de la clínica en general al cabo de unos días de exposición al fármaco. Puede ser causado de forma directa (ej. AINES, paracetamol) o a través de metabolitos activos (ej. anticonvulsivantes).
- Toxicidad indirecta o idiosincrásica: es por el contrario impredecible, difícilmente reproducible, es independiente de la dosis y afecta únicamente a una minoría de los expuestos. Este tipo de mecanismo puede ser o no dosis dependiente. Podemos hablar de idiosincrasia metabólica (refleja tendencia del individuo afectado a producir un metabolito tóxico en mayor cantidad que otros sujetos) o idiosincrasia inmunoalérgica (el fármaco se comporta como un hapteno en esa persona concreta).

El hidrocloreuro de anfebutamona o bupropion es un antidepresivo del grupo de las aminocetonas. Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de catecolaminas

(noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de serotonina y que no inhibe la acción de ninguna monoaminooxidasa. La acción antidepresiva de este fármaco no es bien conocida pero se supone mediada por los mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Autorizado como antidepresivo en nuestro país desde marzo de 2007, es utilizado a su vez desde el año 2000, a dosis menores, en la terapéutica de deshabituación tabáquica. Desde el año de autorización hasta octubre de 2008 el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recogido 668 notificaciones de reacciones adversas en las que bupropion es el medicamento sospechoso.

Las reacciones adversas más conocidas son neuropsiquiátricas (insomnio, ansiedad, cefalea, temblor leve, etc) y aunque menos frecuentes pero más graves las convulsiones. Solo en <1/10.000 de los pacientes produce alteración de las pruebas de función hepática según se recoge en la ficha técnica.

Caso

Presentamos el caso de un varón de 59 años, de raza blanca, con 1,80 m de altura y 96 kg de peso; que 24 h después de ingerir, por vía oral, un único comprimido de Bupropion (Elontril[®] 150 mg) presentó un cuadro clínico caracterizado por dolor a nivel de epigastrio e hipocondrio derecho, asociado a náuseas y vómitos. Horas después comenzó con fiebre, escalofríos y aparición de ictericia por lo que acude a la consulta de su médico de familia. Salvo los datos referidos el resto de la exploración física resultó anodina sin detectarse presencia de hepatomegalia ni otros signos llamativos.

Entre los antecedentes personales figuraban la ausencia de alergias medicamentosas y no tener hábitos tóxicos. El paciente padece desde hace 3 años dislipemia a tratamiento exclusivamente dietético y un síndrome depresivo de larga evolución seguido en el servicio de salud mental. Es importante señalar que en su historia clínica se recoge la presencia de hemangiomas hepáticos controlados clínica y ecográficamente en el servicio de digestivo desde el año 2002. La última prueba radiológica realizada (año 2008) fue informada como: «lesiones ocupantes de espacio, compatibles con angiomas sin haber sufrido cambios respecto a controles previos».

El paciente sigue tratamiento desde hace 5 años a consecuencia de su problema psiquiátrico, con risperidona en formulación flash a dosis de 3 mg nocturnos y fluvoxamina a una dosis de 100 mg diarios, ocasionalmente como ansiolítico tomaba 1 mg de lorazepam. En la última revisión realizada en el servicio de salud mental el 1 de julio de 2009

Tabla 1 Evolución analítica pruebas de función hepática

fecha	Ast (4–41 UI/l)	Alt (4–41 UI/l)	Ggt (8–61 UI/l)	Fa (40–129 UI/l)	bilir total (0–10 mg/dl)
Mayo 2008	–;	18	23	67	0,7
Mayo 2009	19	17	23	54	0,8
2 julio 09	1837	1116	369	146	1,6
3 julio 09	505	885	347	122	8,7 (BD 8)
7 julio 09	135	312	267	131	2,0
9 julio 09	78	205	203	104	1,3
23 julio 09	22	28	90	70	0,8
5 agosto 09	32	38	57	–	0,9
10 sept 09	19	15	25	60	0,9

y ante el empeoramiento de la clínica depresiva se retira la fluvaxamina y se inicia tratamiento con bupropion a dosis de 150 mg nocturnos. Aproximadamente 24 h después de ingerir la primera dosis de este fármaco presenta la clínica comentada y acude a nuestra consulta.

Ante la sospecha de lesión hepática aguda el paciente es derivado al servicio de urgencias de nuestro hospital de referencia, desde donde es ingresado en el servicio de digestivo al objetivarse la siguiente analítica que indica marcado patrón de lesión hepatocelular (Alt $\times 2$; razón ALT/FA $>5/1$) TGP 1116 UI/l; TGO 1837 UI/l; GGT 369 UI/l; BILIRRUBINA TOTAL 1,6 mg/dl; FOSFATASA ALCALINA 146 UI/l.

Durante los 7 días que permaneció ingresado las pruebas de función hepática fueron regularizándose, hasta ser completamente normales en la fecha del alta. Se le realizó un TAC y una ecografía abdominal encontrándose en ambas pruebas como únicos hallazgos, las lesiones ya conocidas, etiquetadas como hemangiomas hepáticos. El resto de pruebas analíticas realizadas, así como serología virusVHA, VHB, VHC, VIH, alfafetoproteína, Ac antinucleares, Ac antimitocondriales, Ac anti-músculo liso, Ac anti LKM, índice saturación transferrina, etc fueron negativas. La evolución analítica de las pruebas hepáticas se muestra en la **tabla 1**.

Puesto que no se realizó biopsia del hígado y las lesiones hepáticas de base del paciente no justificaban la clínica la cual mejora claramente al retirar el fármaco así como la secuencia temporal entre la ingesta y la aparición de las lesiones hacen pensar (ante la ausencia de otra causa) en una consistente causa efecto con dicho fármaco como causante plausible de la patología, por lo que se le diagnosticó de hepatitis tóxica aguda secundaria a drogas.

No se realizó una reintroducción del fármaco al no considerarlo éticamente aceptable ante el riesgo de reaparición de los síntomas.

Discusión

En la búsqueda bibliografía realizada se han encontrado muy escasos cuadros de hepatitis tóxica relacionados con el consumo de este fármaco y en ningún caso un episodio tan agudo como el que presentamos. El primero de los casos data ya del año 1993² y la elevación, tras 51 días de tratamiento, de las pruebas de función hepática aparece de nuevo con la reintroducción del fármaco. El quinto y último de ellos fue declarado en nuestro país en el año 2008 en Murcia³ En este, el daño hepático apareció 30 días después de iniciar el tratamiento y 15 días

después de realizar un aumento de dosis. Los otros 3 casos encontrados presentaban alteraciones hepáticas en un rango entre 41 días de inicio del tratamiento y los 6 meses⁴⁻⁶. Únicamente se llegó a un desenlace fatal en uno de ellos⁶.

El paciente nunca había tomado fármacos de la misma familia del bupropion (ni por supuesto tampoco este), lo que descartaría en principio, que pudiéramos pensar en sensibilización previa.

No se describe en la literatura consultada⁷ la posibilidad de interacciones medicamentosas entre los diversos tratamientos pautados a nuestro paciente que pudieran hacer pensar en este mecanismo con causante de la patología. En la anamnesis dirigida el paciente niega conocer su posible exposición a algún tóxico ambiental o laboral ni tampoco consumo por su cuenta de otros fármacos o productos dietéticos salvo los recogidos en su historia clínica. Las pruebas de imagen también descartan la presencia de alguna otra lesión incluso una posible esteatosis hepática asociada a su diagnóstico de dislipemia.

Dada la ausencia de marcadores específicos que distingan una hepatitis tóxica medicamentosa de las causadas por otro motivo el diagnóstico se basa en elementos más o menos circunstanciales que en ocasiones pueden llegar a ser incluso calificados de subjetivos. Con el fin de objetivar estos casos se han desarrollado diferentes escalas para intentar asegurar la certeza de que una lesión hepática es causada por un fármaco.

Se trata de escalas o tablas de decisión derivadas de categorías de probabilidad. Así tenemos escalas generales, más sencillas, pero no órganoespecíficas, independientes del tipo de reacción adversa, como la diseñada en 1981 por Naranjo⁸. Y por otro lado escalas específicas, diseñadas para estimar causalidad de lesión hepática como es el caso de la escala CIOMS⁹ o la escala Maria y Victorino¹⁰.

Lucena et al han comparado la utilidad de las 2 últimas concluyendo que la escala Maria y Victorino identificaba únicamente el 18% de las hepatitis tóxicas¹¹ Esto era debido sobre todo a la diferencia que se producía cuando existe gran periodo de latencia entre la retirada del fármaco y aparición de la lesión hepática, así como en casos de colestasis, casos cronicados y aquellos que evolucionaban de manera más fulminante.

La escala CIOMS se validó utilizando casos reales de hepatotoxicidad en reexposición positiva conocida y resulta se suficientemente específica y sensible.

En el caso expuesto los resultados en las citadas escalas son: Escala CIOMS 8 puntos (diagnóstico probable entre 6–8 pts) Escala M & V: 12 puntos (categoría de probabilidad

ente 10–13= posible) Escala de Naranjo 6 puntos (categoría de probabilidad entre 5–8 pts, posible).

A diferencia de otros casos descritos en la literatura lo sorprendente de el que presentamos es la aparición de la clínica tras la ingesta únicamente de una sola dosis del fármaco. Posiblemente estaríamos ante una reacción hepatotóxica idiosincrásica siguiendo la clasificación de tipos de daño hepático comentada al inicio.

Así pues en nuestra opinión parece posible que el daño hepático producido en nuestro paciente fue secundario a la ingesta de una sola dosis de bupropion. A pesar de la ausencia de confirmación histológica el proceso de exclusión de otras causas parece el adecuado. Se ha comunicado esta reacción a las autoridades sanitarias de nuestra comunidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic disease: epidemiological and clinical features and exposure drugs. *J Hepatol.* 2002;37:592–600.
2. Oslin DW, Duffy K. The rise of serum aminotransferase in a patient treated with bupropion. *J Clin Psychiatry.* 1983;44:153–6.
3. Titos-Arcos JC, Haabe H, Collados V, Plaza-Aniorte J. Hepatitis aguda secundaria a bupropion. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:548–52.
4. Hu Kq, Tiyyagura L, Kanel G, Redeher AG. Acute hepatitis induced by bupropion. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1872–3.
5. Alvaro D, Onetti-Muda A, Moscatelli R, Attili AF. Acute cholestatic hepatitis induced by bupropion prescribed as

6. pharmacological support to stop smoking :a case report. *Dig Liver Dis.* 2001;33:703–6.
7. Humayun F, Shehab TM, Tworek JA, Fontana RT. A fatal case of bupropion (Zyban) hepatotoxicity with autoimmune features: case report. *J Med Case Reports.* 2007;1:88.
8. Stockley Interacciones farmacológicas. Barcelona: Pharma editores Segunda edición 2007.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
10. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse drug reactions to drugs. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323–30.
11. Maria V, Vctorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664–9.
12. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez de la Cuesta F. Comparación of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33:123–30.

Laura Alonso Rodríguez^a, Ricardo Barcina Pajares^a, José Fuentes Vigil^{a,*}, Ana Gutiérrez González^b y Laura Rodríguez Pérez^b

^aUnidad de Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Riaño-Barros, Langreo, Asturias, España

^bServicio de Urgencias, Hospital Valle del Nalón Langreo, Asturias, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvigil@m1.flcnet.es, jose.fuentes@sespa.princast.es (J. Fuentes Vigil).

doi:10.1016/j.gastrohep.2010.02.009

Resección de tumores carcinoides gástricos múltiples mediante técnica de mucosectomía multibanda

Resection of multiple gastric carcinoid tumors using a multiband mucosectomy technique

Sr. Director:

Los tumores carcinoides gástricos son tumores neuroendocrinos raros, que representan en torno al 9% de todos los tumores carcinoides gastrointestinales¹. Hay 3 tipos de carcinoides gástricos. En el tipo I, la resección endoscópica es curativa siempre y cuando las lesiones sean menores de 10 mm y haya menos de 5 lesiones. Varias técnicas de resección mucosa se encuentran disponibles, como la polipectomía con asa de diatermia, la resección endoscópica mucosa y la disección endoscópica. La mucosectomía multibanda ha demostrado su eficacia en la resección de lesiones del tracto digestivo y se ha utilizado sobre todo en la resección del esófago de Barrett.

Mujer de 73 años enviada al médico especialista de aparato digestivo por dispepsia de larga evolución. La paciente tomaba inhibidores de la bomba de protones por este motivo, pero últimamente los síntomas habían empeorado. El gastroenterólogo solicitó una analítica general de sangre que no mostró hallazgos relevantes y una endoscopia digestiva alta en la que se observaron 4 elevaciones polipoides de la mucosa gástrica de cuerpo, de apenas 2–3 mm, de aspecto inespecífico y sobre una mucosa con aspecto atrófico. El informe anatomopatológico mostró en todos los fragmentos una proliferación en la lámina propia de células redondeadas, uniformes, sin figuras de mitosis y con tamaño tumoral de 2 mm. No se observó invasión vascular. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para cromogranina y un índice proliferativo bajo (5%). Se solicitó una analítica completa con hormona PTH y cromogranina en sangre normales, gastrinemia de 1.220 pg/ml (25–111 pg/ml), 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h normal. Se realizó también TAC toracoabdominopélvica en la que no se observó ningún tipo de lesión y un octrescan que no mostró captaciones patológicas. Con el diagnóstico de tumores carcinoides tipo I, se solicitó a la paciente una nueva endoscopia digestiva alta para la resección endoscópica de las lesiones. La técnica se realizó bajo