

B. Carretero Quevedo<sup>1</sup>  
M. Millán Salgado<sup>1</sup>

# Hepatitis tóxica por neurolépticos

<sup>1</sup>Adjuntos de psiquiatría  
H. Son Llatzer  
Palma de Mallorca

Presentamos el caso de un varón de 25 años, diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide. Ingresó en Medicina Interna presentando síntomas compatibles con hepatitis tóxica. Sin antecedentes médicos de interés, consumo esporádico de alcohol y cannabis. Seguía tratamiento con clozapina 600mg/día, topiramato 400mg/día, escitalopram 10mg/día, biperideno retard 4mg/día, risperidona consta 50 mg y omeprazol 20mg/día.

El primer episodio psicótico fue en contexto de consumo de tóxicos. Desde entonces ha tenido siete ingresos por recaídas pese al buen cumplimiento terapéutico.

Dada la mala respuesta farmacológica se inició pauta con clozapina, manteniéndose la administración de risperidona consta, objetivándose una mejoría sostenida. Cuatro meses después el paciente es ingresado por presentar desde hacía dos semanas dolor cólico mesogástrico, náuseas, distensión abdominal y estreñimiento. Normotenso, afebril y sin signos de encefalopatía. La analítica inicial presentaba niveles altos de GOT (472), GPT (1222), GGT (174) y fosfatasa alcalina (116), con bilirrubina, protrombina, plaquetas, amilasa y lipasa normales. La ecografía abdominal se informa como compatible con hepatitis tóxica. Dada la sospecha, se retira la medicación, manteniéndose con lorazepam. Dos días después del ingreso, presentó un cuadro clínico de encefalopatía hepática, con niveles de amonio elevados. Se solicita TAC craneal, informada como normal. Desde el punto de vista psiquiátrico, el paciente estuvo tranquilo, con una sensación fluctuante de desrealización. Neurológica y analíticamente, fue mejorando en los días posteriores. El estudio de autoinmunidad, serología VIH, VEB, CMV y Ac anti-VHC fueron negativos. Los niveles de ceruloplasmina, cobre en sangre, alfa-1-antitripsina y TSH eran normales. Se objetivaron valores de ferritina muy elevados (2622), posiblemente secundarios a la histólisis hepática sinusoidal.

La causa más probable de citólisis hepática es medicamentosa. Los antipsicóticos que más elevan las transaminasas y bilirrubina son la clozapina, olanzapina y quetiapina, teniendo la risperidona y la ziprasidona menos efecto sobre éstas. El diagnóstico de hepatitis tóxica por neurolépticos

se basa fundamentalmente en la cronología entre la introducción del agente hepato-tóxico y la aparición del cuadro clínico, así como en la exclusión de otras causas. Si hay elevación de transaminasas, hay que plantearse diagnóstico diferencial entre elevación enzimática transitoria, hepatitis colestática, citolítica o reacción de hipersensibilidad. Siempre habrá que hacer despistaje de patología hepática de origen viral, alcohólica o inmunoalérgica.

Hasta la fecha se han publicado con respecto a la clozapina un caso de hepatitis fulminante<sup>1</sup>, tres de hepatitis citolítica icterica con elevación eosinofílica<sup>2-6</sup> y cuatro casos de hepatitis colestática<sup>7</sup>. Markowitz<sup>8,9</sup> presenta dos casos de elevación de transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina. La hepatotoxicidad por clozapina parece ser idiosincrásica e impredecible. El mecanismo de la hepatotoxicidad es desconocido, aunque se han descrito factores de riesgo: entre los que se encuentran el tratamiento con altas dosis de clozapina, obesidad, consumo de alcohol, edad avanzada, síndrome de Gilbert, medicación concomitante con sustancias hepatotóxicas y el abuso de cocaína. El inicio de la alteración hepática es variable en función del antipsicótico, comienza más frecuentemente en la primera semana de tratamiento, pero puede retrasarse hasta 17 meses después del inicio de toma de risperidona, en el caso de clozapina hay estudios publicados entre la 1ª a 8ª semanas.

En la mayoría de los casos tratados con clozapina la alteración hepática fue reversible con la retirada del fármaco. Si hay repercusión clínica de la hepatotoxicidad, hay que evitar su reintroducción. Es aconsejable hacer controles del perfil hepático durante el tratamiento antipsicótico y más en personas con perfil de riesgo o ante la presencia de alguna alteración importante de salud. La determinación plasmática de los niveles de antipsicóticos podría ser útil, para la detección de metabolizadores lentos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McFarlane B, Davies S, Mannan K, et al. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-

- induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1997;112(5):1707-9.
2. Kellner M, Wiedemann K, Kreig JC, Berg PA. Toxic hepatitis in a patient treated with clozapine treatment. *American Journal of Psychiatry* 1993;150 (6):985-6.
  3. Thatcher GW, Cates M, Blair B. Clozapine induced toxic hepatitis. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:296-7.
  4. Eggert AE, Crismon ML, Dorson PG, Taylor RL. Clozapine Rechallenge after marked liver enzyme elevation (letter). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;14:425-6.
  5. Larsen JT, Clemensen SV, Klitgarart NA, et al. Clozapine-induced toxic hepatitis. *Ugeerik Laegert* 2001,163(14):2013-4.
  6. Dorta G, Siebenmann R, Frohli P, et al. Clozapine-induced cholestatic jaundice: a case report. *Z. Gastroenterol* 1989;27(7):389-90.
  7. Smithdt G, Borsch G, Muller KM, et al. Clozapine induced cholestatic liver lesions. A case study. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112(21):844-8
  8. Markowitz JS, Grinberg R, Jackson Ch. Marked Liver enzyme elevations with Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacol* 1997;17(1):70-1.
  9. Marinkovic D, Timotijevic I, Totic S, Paunovic V. The side effects of clozapine: a four year follow-up study. *Progress Of Neuropsychopharmacology and biological. Psychiatry* 1994;18:537-44.