

## Evaluación del daño hepático generado por antidepresivos

■ En muchos países la afectación del hígado generada por medicamentos es la cuarta causa de daño hepático general. También es una de las principales causas de retiro del mercado de medicamentos. Su incidencia se calcula en 1 por 10 000 y 1 por 100 000 casos-año y ésta se presenta en el curso de los años posteriores a la aparición de los medicamentos. Dependiendo del tipo de daño, se clasifica en hepatocelular, colestático y mixto. El primer tipo de daño se caracteriza por la presencia de niveles elevados de las enzimas hepáticas, en el segundo, además del incremento de estas enzimas, se presenta un aumento de las bilirrubinas y el mixto representa una mezcla de ambos. De los tipos fisiopatológicos de daño hepático, el más común es el idiosincrásico el cual es independiente de las dosis e impredecible. En el campo de la psicofarmacología este tema se aborda con poca frecuencia, por lo que la aparición de un artículo de revisión sobre el riesgo de daño hepático producido por antidepresivos aporta información de importancia clínica.

Los autores de la revisión efectuaron una búsqueda de información científica de trabajos publicados desde el año 1965 hasta el 2013. Encontraron que la mayor parte de la información aparecía en los reportes de casos y en menor medida en la información de efectos secundarios encontrados en los ensayos clínicos controlados. Sus datos mostraron que la presencia de una función hepática anormal y asintomática estuvo presente entre el 0.5% y el 1.0% de los individuos incluidos en su revisión, cuando el tratamiento fue con antidepresivos de segunda generación (inhibidores selectivos y duales) y del 3% cuando el tratamiento fue con tricíclicos y con inhibidores de la MAO. Sus datos mostraron que la incidencia de daño hepático generado por tricíclicos/tetracíclicos fue de 4 por 100 000 casos año. De éstos, requirieron de hospitalización 1.28 por 100 000 ca-

sos año, con la excepción de la nefazodona cuya incidencia fue de 26 por 100 000 casos año. Se conoce poco acerca de los factores de riesgo para que el daño suceda. A la fecha no se han reportado polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo, si bien se conoce que la prescripción simultánea con otro medicamento que comparta la misma vía enzimática aumenta las probabilidades. El concepto general es que el posible daño hepático no es dependiente de las dosis, sin embargo se ha identificado un mayor riesgo con el incremento de dosis para los antidepresivos duloxetina, nefazodona, mianserina y sertralina. Hay reportes que muestran que el daño es reversible en la medida en que las dosis se disminuyen. De manera interesante, la preexistencia de daño hepático no se le considera como un factor de riesgo para el uso de antidepresivos, en este caso también con la excepción de la duloxetina. La agomelatina requiere una mención particular en este aspecto ya que la información existente indica que no se debe administrar en aquellos casos en que ya existe una alteración hepática importante. En el cuadro 1 se observan las características de algunos de los antidepresivos más utilizados. La latencia se refiere al tiempo aproximado en el que puede aparecer el problema.

Por lo que respecta al diagnóstico y a la clínica, el daño hepático inducido por antidepresivos incluye varias formas de presentación clínica y biológica, que va desde un incremento asintomático de las enzimas hepáticas hasta la presencia de fatiga, astenia, anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal. Desde luego que también pueden ser manifestaciones de este problema la ictericia y los cambios de coloración de la orina y las heces. Sin embargo, en la mayoría de los casos la identificación se limita a la presencia de aumento de niveles de las enzimas. Cuando éstas se identifican se deben considerar como sugerentes de un posible daño hepático, que habrá que descartar. No se debe olvidar con respecto a este punto que en condiciones normales pueden existir variaciones fisiológicas en la cantidad de estas enzimas. El mecanismo del daño con los antidepresivos es metabólico o inmuno-alérgico. La presencia de un síndrome de hipersensibilidad (fiebre, rash, eosinofilia y auto-anticuerpos) sugiere daño mediado por

**Cuadro 1**

Antidepresivo	Frecuencia	Tipo de lesión	Latencia
Imipramina	0.5%-1.0%	Hepatocelular	1 semana - 5 meses
Amitriptilina	3%	Mixta	1-8 meses
Venlafaxina	0.4%	Hepatocelular	10 días - 6 meses
Duloxetina	0.3%-0.6%	Hepatocelular	2 semanas - 3 meses
Sertralina	0.5%-1.3%	Mixta	2 semanas - 6 meses
Fluoxetina	0.5%	Mixta	2.5 meses - 1 año

factores inmunes, mientras que la ausencia de este síndrome y un mayor periodo de latencia sugiere un mecanismo metabólico idiosincrásico. También hay que considerar que el daño hepático inducido por antidepresivos debe ser un diagnóstico de exclusión, ya que puede simular otras causas de hepatopatías (hepatitis viral, hepatitis alcohólica, hepatitis auto-inmune, obstrucciones biliares y vasculares). Para evaluar la posible causalidad de los antidepresivos en tal problema se deben considerar varios criterios: la edad del paciente, el tipo de medicamento, los reportes de casos previos con el medicamento administrado, la dosis, la cronología del evento, la descripción de los primeros síntomas, el consumo de alcohol y la medicación concomitante. El daño hepático asociado al uso de antidepresivos, es por lo general, de tipo hepatocelular y con menos frecuencia colestásico o mixto. En el primero hay un incremento de los niveles de aminotransferasa que regresan a la normalidad con la suspensión del tratamiento. Los antidepresivos que se asocian más a un daño colestásico son la fenelcina, el moclobemide, la amitriptilina, la mianserina, la mirtazapina y la tianeptina. Se debe considerar también que la recuperación en el tipo colestásico es más lenta que en la del tipo hepatocelular. Aunque en la mayoría de los casos la alteración remite con la suspensión del tratamiento, hay casos esporádicos que pueden llegar a la insuficiencia hepática e incluso requerir un trasplante.

La información generada por la revisión lleva al planteamiento de hacer algunas recomendaciones para la práctica clínica. Debido a que los factores de riesgo incluyen la edad del paciente y la polifarmacia, cuando se administran tratamientos en estas condiciones es recomendable efectuar evaluaciones periódicas del funcionamiento hepático.

Aquellos antidepresivos con mayor sospecha de riesgo deberán evitarse en lo posible en pacientes de edad avanzada. A pesar de que no se ha documentado una relación entre dosis y efecto, siempre se deberá intentar usar los fármacos bajo el concepto de dosis mínima indispensable. También en el caso de pacientes con daño hepático preexistente se deberá evitar el uso de antidepresivos identificados con un riesgo mayor. El daño hepático es difícil de prevenir por lo que la identificación temprana es el elemento de mayor importancia para el clínico. Se considera que es importante que, en la medida de lo posible, se informe a los pacientes de que es posible un riesgo de daño hepático con el medicamento que se le va a prescribir, pero que es mínimo, a menos que existan factores claros de mayor posibilidad. Ante la menor sospecha de daño hepático se deberá suspender el tratamiento de manera inmediata y reinstalarlo hasta que la valoración integral del caso demuestre que no existe riesgo. En todos estos casos se deberá hacer una valoración exhaustiva para descartar cualquier otra probabilidad etiológica del daño. Hay que considerar inclusive que debido a que muchos antidepresivos inducen ganancia de peso, un incremento de las enzimas hepáticas puede deberse a la presencia de un síndrome metabólico y no al efecto directo del antidepresivo. Estas consideraciones podrán orientar al clínico a un manejo más efectivo y seguro de este grupo farmacológico.

## Bibliografía

VOICAN CS, CORRUBIE E, NAVEAU S y cols.: Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*, 171:494-415, 2014.