Hepatopatía inflamatoria asintomática asociada a uso de Mirtazapina: Reporte de caso.

Asymptomatic inflammatory liver disease associated with Mirtazapine use: Case report.

Glauco Valdivieso-Jiménez¹

Mirtazapine is an atypical antidepressant with complex characteristics, including agonist/antagonist activity at a wide variety of receptors that produces therapeutic effects on anxiety, depression and sleep disorder. However, cases of antidepressant-induced liver injury with no symptoms have been reported, in the form of hepatocellular, cholestatic, and mixed variants. This is the case of a patient who incidentally presents changes in liver analysis after the use of mirtazapine, from which a brief review of the evidence found so far is made.

Key Words: mirtazapine, antidepressants, liver, injury, asymptomatic (Source: MeSH)
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (1):

Introducción

El hígado, el órgano central de la biotransformación, es particularmente propenso a la toxicidad relacionada con la medicación oral debido a las altas concentraciones de fármacos y sus metabolitos en la sangre portal en lugar del área objetivo real del sistema nervioso central. Sin embargo, es difícil atribuir daño hepático a un medicamento específico en la práctica clínica. La susceptibilidad de un individuo a una lesión hepática inducida por fármacos depende de múltiples factores genéticos y epigenéticos, la edad, el sexo, el peso y el consumo de alcohol influyen en la aparición de efectos adversos he-

páticos. Los pacientes mayores parecen más vulnerables, y las mujeres tienen una tendencia más fuerte a la reacción hepática tóxica que los hombres, también se han informado diferencias étnicas. Así, se han llegado a reportar casos de lesión hepática inducida por el uso de antidepresivos.^{(1) (6)}

La mirtazapina es un antidepresivo atípico con características farmacológicas complejas, que incluye actividad antagonista en subtipos de receptores múltiples que incluyen noradrenalina (adrenérgico α_2), serotonina (5HT; 5HT_{2a}, 5HT₃) e histamina (H₁), y actividad antagonista/agonista inversa en el receptor 5HT_{2c}.⁽²⁾ Dada esta amplia gama de interacciones de los receptores, la mir-

El autor declara no tener conflictos de interés,

Aceptado: 2020/12/15

Recibido: 2020/05/01

¹ Médico Psiquiatra. Servicio de Salud Mental Hospital de Emergencias Villa El Salvador. Lima, Perú.

tazapina se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica para tratar la depresión y otros síntomas, como la anorexia, la falta de sueño y la ansiedad⁽³⁾.

Es importante destacar que tanto la serotonina como la histamina modulan claramente la inmunidad⁽³⁾. Además, los receptores activos de mirtazapina se expresan en macrófagos/monocitos y pueden alterar su función⁽³⁾. Por lo tanto, es plausible que el tratamiento con mirtazapina pueda afectar la inmunidad hepática, con efectos asociados sobre la autoinmunidad sistémica. De acuerdo con esto, recientemente se ha identificado que el tratamiento con mirtazapina (únicamente entre todas las clases de antidepresivos) mejora los resultados hepáticos y la supervivencia en pacientes con colangitis biliar primaria con enfermedad hepática autoinmune⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados paradójicos de baja frecuencia de lesión hepática ante el uso de mirtazapina. A continuación, se presenta el caso de una paciente mujer que experimenta alteraciones hepáticas asintomáticas debido al uso de mirtazapina de carácter incidental durante la hospitalización en un Servicio de Salud Mental de un hospital general.

Reporte De Caso

Paciente mujer de 58 años, ama de casa, soltera, vive con su hermano menor, tiene secundaria completa, natural de Lima, procedente del distrito de Villa El Salvador y religión católica. Estuvo hospitalizada en la Unidad de Hospitalización de Salud Mental del Hospital de Emergencias Villa El Salvador (HEVES) por primera vez durante 18 días debido a ideación suicida con aparente mejoría clínica al paso de los días, saliendo de alta médica con Sertralina 50 mg/día y Mirtazapina 30 mg/día.

Tras la resolución aparente del episodio actual, un día después del alta médica, en casa cursa con ansiedad, inestabilidad al ca-

minar, temblor, cefalea, dificultad para realizar actividades del hogar, ideas de muerte, aislamiento, dificultad al defecar, ideas fatalistas de su vida, aislamiento, disminución de apetito y falta de cumplimiento del tratamiento. Al siguiente día, la misma sintomatología empeora y se agrega insomnio, llanto continuo, inquietud motora e ideación suicida. Un día después, presenta incremento de somatizaciones, ideas de minusvalía, culpabilidad y le pide a su hermano “que le de leña para ya no seguir viviendo”. Por tal motivo es llevada nuevamente al servicio de Emergencia del mismo hospital en donde se decide el reingreso a la Unidad de Hospitalización de Salud Mental al ser evaluada por el médico psiquiatra de turno.

Paciente presenta antecedentes de episodios depresivos, hipotiroidismo en tratamiento, tumor renal benigno, alergia a sulfas y gastritis crónica.

Al ingreso se realizan exámenes complementarios sanguíneos y orina de rutina. Los resultados de hemograma, glucosa, urea, creatinina, perfil lipídico, tiroideo y orina completa estaban dentro de los límites normales. Sin embargo, los resultados del perfil hepático presentaron alteraciones, lo que llevó a continuar con el estudio de estos hallazgos atípicos.

La evaluación por Medicina Interna determinó iniciar un estudio para el descarte de patología de causa toxica, metabólica, infecciosa y farmacológica. Se solicitaron exámenes complementarios como el perfil de hepatitis (VHA, VHB, VHC), Velocidad de sedimentación globular (VSG), Lactato Deshidrogenasa (LDH), Proteína C Reactiva (PCR), Tiempo de Protrombina (TP), anticuerpos Antimitocondriales (AntiAMA), anticuerpos Anti Musculo Liso (AntiASMA) y ultrasonido abdominal completo cuyos hallazgos estaban dentro de parámetros normales. Por otro lado, los resultados de perfil hepático incrementaron sus valores ya alterados. No se evidenciaron síntomas

hepáticos. En una segunda evaluación por Medicina Interna se recomendó suspender sertralina y mirtazapina por probable hepatopatía citotóxica. En la siguiente tabla se muestran los valores de perfil hepático asociado a dosis medicamentosas (Tabla 1).

Según su evolución clínica, paciente permanece en estudio por hepatopatía asintomática, manejo de depresión recurrente, hipotiroidismo y somatizaciones por 54 días, finalmente reestableciéndose los valores de perfil hepático, manteniéndose asintomática y mejoría del estado afectivo. Durante su estancia se realiza además psicoterapia cognitivo conductual a cargo de Psicología y laborterapia a cargo de personal de enfermería. Al alta queda con las indicaciones farmacológicas de sertralina 25 mg/día, clonazepam 0.25 mg/día y levotiroxina 50 mg/día.

Discusión

El daño hepático relacionado a fármacos es un problema de salud importante y ocupa el cuarto lugar entre las causas de daño hepático en los países occidentales. Esta es la razón más común para retirar medicamentos del mercado y rechazar las solicitudes de comercialización en los Estados Unidos. Se estima que cada séptimo caso de insuficiencia hepática aguda está relacionado con una reacción adversa medicamentosa (RAM), y el daño hepático por uso de fármacos se ha convertido en la principal causa de trasplante hepático de urgencia.⁽⁶⁾

Tras el uso de psicofármacos, se reporta función hepática anormal leve asintomática en 0.5% a 21% de los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y hasta el 3% de los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. La incidencia de daño hepáti-

co se estima en 4 por 100,000 pacientes-año para los antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos. En general, la incidencia de toxicidad hepática inducida por antidepresivos que requiere hospitalización es solo de 1,28 a 4 casos por 100.000 pacientes-año. No se han reportado casos en el Perú de complicación hepática asociada al uso de antidepresivos.⁽⁷⁾

Gahr en el 2016 identifica que el uso de mirtazapina representa un 1.5% de casos reportados de eventos hepáticos severos según la perspectiva global, no especificando el tipo de efecto adverso inducido.⁽⁶⁾

Billioti De Gage en 2018 realiza un estudio de cohorte que incluyó 4 966 825 pacientes que iniciaron antidepresivos identificados en la base de datos del seguro de salud nacional francés, en el que se identificaron 382 lesiones hepáticas graves en general, sin embargo, las tasas de incidencia estandarizadas por edad y género por 100,000 personas-año fueron 32.8 para mirtazapina alejándola de la asociación de riesgo de lesión hepática grave al compararlo con IRSS.⁽⁸⁾

Se conoce que la patología de la lesión hepática inducida por fármacos se divide en lesión colestásica, hepatocelular o mixta, según la anormalidad particular detectada en las pruebas de función hepática. La lesión de tipo colestásica se caracteriza por el daño directo a las membranas canaliculares y los transportadores biliares, lo que resulta en la obstrucción del conducto biliar y la elevación de fosfatasa alcalina (como se define por una relación ALT/ALP de 2). Por otro lado, la lesión hepatocelular se presenta con altos niveles de ALT con poco o ningún cambio en ALP, considerándose lesión hepatocelular aguda al hallazgo de niveles de ALT mayores de 2 veces el límite superior de la normalidad o una relación ALT/ALP de 5 o más.⁽⁹⁾

En el caso de lesión hepática inducida por mirtazapina se asocia principalmente con una lesión de tipo colestásico, sin embargo, se ha asociado a una elevación asintomática

Tabla N°1. Esquema de tratamiento durante hospitalización y resultados del perfil hepático.

Fecha	7/25/2019	8/2/2019	8/6/2019	8/9/2019	8/13/2019	8/20/2019	8/27/2019	9/5/2019
Fármaco								
Sertralina (mg/d)	100	100	100	Suspendido	-	-	-	25
Clonazepam (mg/d)	1	0.25	0.75	0.75	0.5	0.5	0.5	0.5
Mirtazapina (mg/d)	30	30	30	Suspendido	-	-	-	-
Levotiroxina (ug/d)	50	50	50	100	50	50	50	50
Perfil hepático								
TGO	71	-	466	251	160	46	55	48
TGP	143	350	508	424	391	116	78	65
FA	108	-	186	207	202	169	150	122
GGTP	236	298	411	100	477	392	221	-

de enzimas ALT en un 2% de los casos.⁽¹⁰⁾ Se han publicado dos informes de casos de 3 pacientes con daño hepático inducido por mirtazapina. De acuerdo con los criterios de la relación ALT / FA, 2 de estos casos fueron de tipo colestático-hepatocelular mixto⁽¹¹⁾ y el otro fue de tipo colestático⁽¹²⁾. En ambos las anomalías de los valores de enzimas hepáticas se normalizan una vez que la mirtazapina fue retirada del esquema terapéutico.

Este fenómeno hepático sucede en nuestra paciente, ya que los valores de transaminasas TGO, TGP, FA y GGTP incrementan rápidamente con el paso de los días mientras se mantuvo el esquema de combinación en-

tre sertralina y mirtazapina. Se asume que la lesión fue de tipo mixta, a pesar de no encontrar hallazgos en el examen de ultrasonido abdominal completo ni sintomatología. La decisión más adecuada fue la de suspender ambos antidepresivos tras descartarse causa infecciosa, metabólica y tóxica. Tras la revisión de antecedentes terapéuticos, la paciente había recibido sertralina a las mismas dosis para el tratamiento de anteriores episodios depresivos, por lo que se decide posteriormente reiniciar dicho fármaco a dosis moderadas. Tras la suspensión de mirtazapina se observa restauración de los valores de transaminasas y FA sin sintomatología alguna.

Resumen

La mirtazapina es un antidepresivo atípico con características complejas, que incluye actividad agonista/antagonista en una amplia variedad de receptores que produce efectos terapéuticos en la ansiedad, depresión y el sueño. Sin embargo, se han reportado casos de lesión hepática inducida por antidepresivos con ausencia de sintomatología, bajo la forma de variantes hepatocelular, colestásica y mixta. Este es el caso de una paciente que de carácter incidental presenta cambios en la analítica hepática tras el uso de mirtazapina a partir del cual se hace una breve revisión de la evidencia encontrada hasta el momento.

Palabras clave: mirtazapina, antidepresivos, hígado, asintomático (Fuente: BIREME)

Referencias Bibliográficas

- 1.- Friedrich ME, Akimova E, Huf W, et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSIP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):pyv126.
- 2.- Almishri W, Shaheen A, Sharkey K, Swain M. The Antidepressant Mirtazapine Inhibits Hepatic Innate Immune Networks to Attenuate Immune-Mediated Liver Injury in Mice. *Front Immunol*. 2019; 10:803
- 3.- Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs*. (2009) 23:427–52. doi: 10.2165/00023210-200923050-00006
- 4.- De Las Casas-Engel M, Corbi AL. Serotonin modulation of macrophage polarization: inflammation and

- beyond. *Adv Exp Med Biol.* (2014) 824:89–115. doi: 10.1007/978-3-319-07320-0_9
- 5.- Herr N, Bode C, Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front Cardiovasc Med.* (2017) 4:48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048
- 6.- Gahr et al. Drug-Induced Liver Injury Associated With Antidepressive Psychopharmacotherapy: An Explorative Assessment Based on Quantitative Signal Detection Using Different MedDRA Terms. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2016; 56(6): 769–778
- 7.- Voican C, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry.* 2014; 171:404-415.
- 8.- Billioti De Gage S et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs.* 2018; 32:673–684
- 9.- Kang S, Yoon B. Mirtazapine-Induced Hepatocellular-Type Liver Injury. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2011; 45: 825-826.
- 10.- Rodriguez-Pecchi MS, de la Fuente-Aguado J, Montero-Tinnirello J, Fernandez-Fernandez F. Med Clin (Barc). Hepatotoxicidad asociada al tratamiento con mirtazapina. 2010; 135(13):623–628:
- 11.- Adetunji B, Basil B, Mathews M, Osinowo T. Mirtazapine-Associated Dose-Dependent and Asymptomatic Elevation of Hepatic Enzymes. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2007; 41:359.
- 12.- Hui CK, Yuen MF, Wong WM, et al. Mirtazapine-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 35:270-1.

Correspondencia:
Glauco Valdivieso Jiménez
glauco.valdivieso@unmsm.edu.pe