



HEPATITIS COLESTÁSICA POR CARBAMACEPINA

González L, Ruiz Rebollo M^º L *, Gómez de la Cuesta S*,
Romo Espeso B**, y González JM*

*Servicio de Aparato Digestivo **Medicina Familiar y
Comunitaria (Centro de Salud Magdalena) Valladolid

Sr. Director:

Aunque la hepatotoxicidad asociada a fármacos antiepilépticos es de sobra conocida, siempre es interesante comunicar los casos atendidos en la práctica diaria. Las hepatopatías tóxicas farmacológicas suponen un reto en nuestro quehacer diario dada la ausencia de marcadores específicos. Deben tenerse presentes y sospecharse dada su ocasional evolución hacia formas crónicas o incluso de desenlace fatal.

Se trata de una mujer de 53 años diagnosticada de hipertensión arterial y diabetes mellitus, en tratamiento con Enalapril 20 y Eucreas 1000 desde hacía tiempo. A raíz de presentar una neuralgia del V par había empezado tratamiento, 3 semanas antes, con carbamazepina. Dos semanas después comienza con astenia, hiporexia, mal estar general y decaimiento de intensidad creciente. Por dicho motivo, su médico de cabecera le realiza una analítica general y al detectar datos de hepatopatía colestásica lo remite para estudio.

Al ingreso la paciente estaba orientada con ideación coherente. Era discretamente obesa, no presentaba ictericia mucocutánea ni signos de hepatopatía crónica. A la exploración destacaba una hepatomegalia blanda elástica de 1-2 cm por debajo del reborde costal, discretamente dolorosa. No había rash cutáneo. En la analítica destacaban GOT 86 U/L, GPT 169 U/L, GGT 919 U/L Fosfatasa Alcalina 278 U/L, Bilirrubina total 0.70 mg/dl, Glucosa 292 mg/dl Los niveles de urea, creatinina, colesterol total y triglicéridos, calcio, fósforo, proteínas totales e iones eran normales.

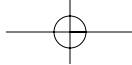
No hubo gran dificultad en el diagnóstico etiológico pues la paciente refería claramente que su mal estar general había comenzado unos pocos días después de la ingesta de carbamazepina. Por ello, el fármaco fue suspendido y se atribuyeron a éste las complicaciones hepáticas. No obstante, realizamos un estudio completo de hepatopatía que incluyó: serologías para los virus de la hepatitis A, B y C, cuantificación de IgM para citomegalovirus, herpes virus y virus de Ebstein-Barr, estudio completo de hierro, alfa-1-antitripsina, ceruloplas-

mina, porfirinas en orina de 24 horas, anticuerpos anti-nucleares, antimúsculo liso, antimitocondriales y anti-LKM-1, todos ellos con resultados negativos. Asimismo se hizo una ecografía abdominal donde se identificó una leve hepatomegalia homogénea, sin lesiones focales y sin alteraciones en vesícula ni vía biliar. Fue dada de alta a los pocos días. En un control ambulatorio dos meses después, la paciente estaba asintomática y la batería hepática era normal

El paracetamol, los antibióticos, AINEs y anticonvulsivantes son los fármacos más comúnmente relacionados con fenómenos de hepatotoxicidad. Salvo el primero cuya lesión es dosis dependiente, el resto presentan reacciones llamadas "idiosincráticas", es decir impredecibles, a dosis terapéuticas y que dependen de las peculiaridades del huésped¹.

La carbamazepina es un anticonvulsivante aromático de elección en las epilepsias parciales y convulsiones tónico-clónicas con más margen terapéutico y menos efectos secundarios que fenitoína y fenobarbital. Sus indicaciones se extienden también a las neuralgias del trigémino y glossofaríngeo como en el caso de nuestra paciente² Tradicionalmente se ha considerado un fármaco seguro, con pocos y leves efectos secundarios (al menos usado en monoterapia) tales como mareo, cefaleas, molestias gastrointestinales, alteraciones hematológicas o hepáticas³. Las alteraciones leves de la batería hepática en forma de colestasis, aparecen en un 5-10% de pacientes, 3 ó 4 semanas tras su inicio si bien no suelen obligar a suspender el fármaco². No obstante, se han descrito casos de ductopenia severa⁴, hepatitis granulomatosa e incluso fallo hepático⁵. En el registro de la UNOS (United Network for Organ Sharing) de los 270 pacientes que precisaron trasplante hepático por hepatotoxicidad farmacológica durante los años 1990-2002, sólo 1 de ellos fue debido a carbamazepina⁶. Una vez retirado el fármaco, las alteraciones generalmente son reversibles sin tendencia a la cronicidad⁴. Así, en el registro español de hepatotoxicidad farmacológica existen un par de casos de hepatopatía crónica secundaria al uso de fármacos antiepilépticos (fenitoína y ácido valproico), pero ninguno asociado a carbamazepina.⁷

No se conocen muy bien los mecanismos por los cuales la carbamazepina produce alteraciones hepáticas. Sólo en un 30% de casos se han implicado mecanismos de hipersensibilidad⁸. Se postula que pueda ser debido a sus metabolitos reactivos: la carbamazepina sufre una reacción de oxidación por el citocromo p₄₅₀ (CYP)3A a más de 30 metabolitos de los cuales el 10-11 epóxido de carbamazepina es el principal. Éste, a su vez, es detoxificado por la glutatión transferasa y por diversas hidrolasas microsomales³. El grupo de las glutatión transferasas comprende un conjunto de diversas enzimas, algunas de ellas expresadas en el hígado, cuyos polimorfismos alterarían la conjugación de los metabolitos



tóxicos. Tal es el caso del genotipo GSTM1 que en la población japonesa epiléptica parece ser un factor de riesgo para la toxicidad por carbamazepina.⁹ Dada esta inactivación de los metabolitos de la carbamazepina a través del glutatión se ha postulado, sin mucha base científica, tratar los casos más severos con N-acetilcisteína⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee W M, "Drug-induced hepatotoxicity". *N Engl J Med* 2003;349(5):474-85.
2. Ahmed S N, Siddiqi Z A. "Antiepileptic drugs and liver disease". *Seizure* 2006;15:156-64.
3. Kalapos M P. "Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events". *Adv Drug React Toxicol Rev* 2002;21(3):123-41.
4. Ramos AMO, Gayotto LCC, Clemente CM, Mello ES, Luz KG, Freitas ML. "Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine". *European J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(9):1019-22.
5. Williams SJ, Ruppin DC, Grierson JM, Farrel GC. "Carbamazepine hepatitis. The clinicopathological spectrum". *J Gastroenterol Hepatol* 1986;1:159-68.
6. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. "Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States". *Liver Transplant*;10(8):1018-23.
7. Andrade RJ, Lucena MI, García-Muñoz B, et al. "Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry". *Hepatology* 2006;44(6):1581-8.
8. Björnsson E. "Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs". *Acta Neurol Scand* 2008;118:281-90
9. Ueda K, Ishitsu T, Seo T, Ueda N, Murata T, Hori M, Nakagawa K. "Glutathione S-transferase M1 null genotype as a risk factor for carbamazepine-induced mild hepatotoxicity." *Pharmacogenomics* 2007 ;8(5):435-42.

