



Ductopenia causada por el uso de carbamazepina. Presentación de un caso.

Ductopenia caused by the use of carbamazepine. Case presentation

Autores. Carmen María Villadóniga Reyes¹, Oleydis Brizuela Labrada², Hugo Norge Santisteban Sánchez³, Madelin Rodríguez Martínez⁴

¹ Doctora en Medicina. Especialista de primer y segundo grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celia Sánchez Manduley. Granma. Cuba

E-mail cvilladoniga@infomed.sld.cu

orcid ID: org/0000-0003-0293-4109

² Licenciada en Enfermería. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Auxiliar Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Granma. Cuba.

E-mail obrizuela@infomed.sld.cu

orcid ID: org/0000-0001-6281-7989

³ Doctor en Medicina. Especialista de primer grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celia Sánchez Manduley. Granma. Cuba.

E-mail medimanz@yahoo.es

orcid ID: org/0000-0001-6236-860

⁴ Doctora en Medicina. Especialista de primer y segundo grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Máster en Medicina natural y tradicional. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Granma. Cuba.

. E-mail: madesoler@infomed.sld.cu

orcid ID: org/0000-0003-0529-7854



RESUMEN

Introducción: La gran mayoría de las colestasis intrahepáticas crónicas del adulto se deben a lesión inflamatoria o destrucción de las vías biliares de pequeño o mediano calibre. El diagnóstico de ductopenia se caracteriza por colestasis crónica y escasez de conductos biliares en la biopsia hepática (mayor de 50%), exige la exclusión de todas las demás enfermedades que cursan con ductopenia, método por el cual se llega al diagnóstico.

Caso Clínico: Se estudia paciente masculino de 20 años de edad por presentar cifras elevadas de fosfatasa alcalina, gamma glutamiltranspeptidasa y transaminasa, luego de realizarle múltiples estudio que incluyeron marcadores virales y de autoinmunidad, así como, laparoscopia con biopsia hepática, se llega al diagnóstico de ductopenia por la ausencia de conductos biliares en la muestra obtenida, causada por el uso de la carbamazepina, pues el paciente llevó tratamiento médico con el medicamento antes mencionados por un largo período de tiempo, se trató farmacológicamente con el ácido ursodesoxicólico 150 mg (1 tableta 3v/al día), obteniéndose respuestas humoral con normalización de las pruebas de la función hepática, lleva seguimiento trimestral por la consulta de gastroenterología.

Conclusiones: La ductopenia resulta una entidad no muy frecuente, cuyo diagnóstico es por exclusión, después de haber descartado otras entidades que cursan con su presencia. Se realizan los estudios de dopaje de anticuerpos autoinmunes y virales, confirmándose a través de la biopsia hepática como sucedió en este paciente.

Palabras claves. Ductopenia, carbamazepina, colestasis

Abstract

The vast majority of chronic intrahepatic cholestasis in adults is due to inflammatory lesion or destruction of small or medium caliber bile ducts. The diagnosis of ductopenia is characterized by chronic cholestasis and shortage of bile ducts in liver biopsy (greater than 50%), requires the exclusion of all other diseases that occur with ductopenia, a method by which the diagnosis is reached.

Clinical case. A 20-year-old male patient is studied for presenting high levels of alkaline phosphatase, gamma glutamyltranspeptidase and transaminase, after performing multiple studies that included viral and autoimmunity markers as well as laparoscopy



with liver biopsy, reaching the diagnosis of ductopenia due to the absence of bile ducts in the sample obtained caused by the use of carbamazepine, Since the patient underwent medical treatment with the aforementioned medication for a period of time, it was pharmacologically treated with 150 mg ursodeoxycholic acid (1 tablet 3v / day), obtaining humoral responses with normalization of liver function tests, leads quarterly follow-up by the gastroenterology consultation.

Keywords. Ductopenia, carbamazepine, colestasis

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano que se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos. En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios medicamentos, que presentan muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.¹

Los fármacos pueden causar colestasis inhibiendo la expresión y la función de los transportadores hepatocelulares en la mayoría de los casos y en raras ocasiones, induciendo el síndrome de desaparición de conductos biliares, el cual puede progresar a cirrosis biliar.^{1,2}

La gran mayoría de las colestasis intrahepáticas crónicas del adulto se deben a lesión inflamatoria o destrucción de las vías biliares de pequeño o mediano calibre.

En realidad colangitis y ductopenia hacen referencia a los dos extremos de un mismo espectro lesional, que se iniciaría por una lesión inflamatoria de los conductos biliares, luego su destrucción y posterior desaparición.³

La pérdida de los conductos biliares es una característica de varias enfermedades hepatobiliares, principalmente de las denominadas enfermedades hepática ductopénicas.

La ductopenia del adulto es una entidad de la cual no se sabe mucho, su investigación comenzó a tener mayor importancia a partir de 1988, desde entonces se han



realizados múltiples estudios para tratar de esclarecer las causas de la misma. Se define como ductopenia a la pérdida de más del 50% de los conductos biliares intrahepáticos en una muestra obtenida por biopsia hepática, sin ningún otro criterio diagnóstico que oriente a otras enfermedades que cursan con ductopenia (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de injerto contra el huésped, sarcoidosis).^{4, 5}

Se reconocen un grupo de afecciones causantes de ductopenia, dentro de las que se incluyen: genéticas, metabólicas, infecciosas, por agentes tóxicos, medicamentos, afecciones malignas, y otras situaciones clínicas en la que su causa es desconocida, por lo que se denominan idiopáticas.

Las ductopenia se clasifican en.

- Genéticas (Malformación de la placa ductal, Escasez de conductos biliares y Otras enfermedades genéticas)
 - Inmune-mediadas
 - Infecciosas
 - Vasculares
 - Neoplásicas
 - Tóxicas
 - No clasificadas. Ductopenia idiopática del adulto
- Dentro de las causas más frecuentes se encuentran: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, rechazo crónico del injerto hepático, por fármacos dentro de los que se encuentran (carbamazepina, barbitúricos, sulfaprim) y Ductopenia idiopática.⁴⁻⁶

La enfermedad de la pequeña vías biliares intrahepáticas del adulto independiente de su mecanismo lesional se caracteriza por elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltranspeptidasa (GGT). En la fase más avanzada se añade a estos cambios hiperbilirrubinemia, y en algunos casos prurito e ictericia, las transaminasas (TGP) están moderadamente elevadas en muchos pacientes como consecuencia de la lesión hepatocelular causada por el efecto detergente de las sales biliares retenidas sobre las membranas celulares.⁵



El diagnóstico de ductopenia se caracteriza por colestasis crónica y escasez de conductos biliares en la biopsia hepática (mayor de 50%), exige la exclusión de todas las demás enfermedades que cursan con ductopenia como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.^{4, 5}

En algunos casos posee una evolución progresiva, con fibrosis intrahepáticas y desarrollo de insuficiencia hepatocelular que exige la práctica de un trasplante hepático, y en otros posee un curso clínico más estable.⁶

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 20 años de edad con antecedentes de epilepsia, que llevó tratamiento con carbamazepina 1 tableta 2v/ día en el año 2015, posterior a esto comenzó a presentar elevación de las fosfatasa alcalina, gamma glutamiltranspeptidasa y transaminasa, complementarios realizados por seguimiento de neurología, sin síntomas clínicos evidentes de afección hepática, con buen estado general, manteniendo alterado las funciones antes mencionadas durante ese tiempo hasta el 2017, momento en que se hace el diagnóstico tras varios estudios que incluyó la biopsia hepática, se le pone tratamiento con el ácido ursodesoxicólico (150 mg) 1 tableta 3 veces al día con normalización de las pruebas enzimáticas hasta la fecha en que continua con seguimiento en la consulta de gastroenterología.

Examen Físico

Mucosas. Coloreadas y húmedas. No íctero

Abdomen. Globuloso, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no visceromegalia, no ascitis.

No edemas en miembros inferiores.

Exámenes Complementarios realizados.

21/4/2019	3/1/2020
Hb.12.8 g/l	TGP 139 UI TGO 85 GGT 408 F. alcalina 384
TGP 103.1UI	TGP 100.8 UI TGO 82.3 GGT 497
Fosfatasa alcalina 430 u/l	TGP 83.9 UI TGO 59.1UI GGT 493



F. alcalina 593 u/l

Colesterol 5.38 mmol/l

Glicemia 6.5

IGG 15.77 vn 7-16

Triglicéridos. 0.92

IGM 0.37 vn 0.4-2.3

Bilirrubina total 11.1

IGA 3.72 vn .0.72-4.2

Bilirrubina directa 6.6

IGM anti VHA negativo 30/7/2016

Bilirrubina indirecta 4.5

HBsAg negativo anti VHC negativo 30/7/19

PCR VHE no detectable 30/7/19

CMV negativo 28/6/19

EBV negativo

HS negativo 28/6/19

ANCA, LKM-1 negativo 10/5/19

Antids DNA negativo, F-actina negativo RNA viral no detectable

US funcional de vesícula. Buen funcionamiento vesicular.

US abdominal. Hígado con ligero aumento de la ecogenicidad hepática. Vesícula que mide 88 x 26 con bilis de estasis en su interior

Antígeno de superficie. Negativo.

Anticuerpo a virus C. Negativo

8/9/2019

20/10/2019

TGP 83.9UI

TGP: 100UI

TGO. 59.1UI

TGO 82.0 UI

GGT. 493

GGT 497

F. alcalina 593 u/l

F. alcalina 437 u/l

Glicemia. 5.1

Colesterol 4.71

7/2/2019

TGP 110.4UI



TGO 61.5 UI

GGT 509

F. alcalina 470 u/l

Videolaparoscopia con biopsia hepática. Hígado de tamaño y color normal, superficie lisa, bordes finos, con formación naranja de aproximado 3cm de diámetro en la inserción del ligamento redondo y borde hepático a su derecha en relación con focos de esteatosis

Fragmento de tejido hepático que muestra ligera fibrosis, con metamorfosis grasa moderado y ausencia de conductos biliares

Posterior al resultado de la biopsia comenzó el tratamiento médico con el ácido ursodesoxicólico (150mg) 1 tableta 3 veces/día, realizándose el chequeo acostumbrado

8/6/2019	12/9/2019	5/12/2019
TGP 18.7 UI	TGP 31.9 UI	TGP 60.1
TGO 19.4 UI	TGO 21.9 UI	TGO 32.7
BT 12.9	BT 9.2	GGT 94
BD 5.0	BD 4.9	F. alcalina 429u/l
B.I 7.9	BI 4.3	
GGT 70	GGT 53	
F. alcalina 417 u/l	F. alcalina 294u/l	

En la consulta del 5/12/2019 se constató movimiento enzimático ya que tuvo aumento exagerado de peso, por lo que se impuso tratamiento dietético a parte del medicamentoso para reducir el peso.

30/1/2020

TGP 44.5 UI

TGO 23.1 UI



Colesterol 3.97

Triglicéridos 0.81

GGT 68

F. alcalina 295 u/l

DISCUSIÓN

Los fármacos pueden causar colestasis inhibiendo la expresión y la función de los transportadores hepatocelular en la mayoría de los casos y en raras ocasiones induciendo el síndrome de desaparición de conductos biliares, el cual puede progresar a cirrosis biliar.

Las consecuencias clínicas de la pérdida de los conductos biliares varían de un individuo a otro y de una enfermedad a otra. En algunos pacientes puede ser progresiva e irreversible y en otros ha ocurrido la recuperación de los conductos biliares perdidos.

La distribución por sexo es favorable a los hombres y aunque la edad de presentación es variable la mayoría de los casos se agrupan entre 17 y 27 años,² lo que coincide con la edad y el sexo del paciente aquí presentado.

El diagnóstico debe ser por exclusión, donde se evidencie bioquímica de colestasis (fosfatasa alcalina y gamma glutamiltranspeptidasa elevada), la biopsia debe mostrar ductopenia en ausencia de granuloma, colangitis, o neoplasia, los anticuerpos de dopaje para las diferentes enfermedades autoinmunes y virales deben ser negativos así como, patologías congénitas de ductopenia como el Síndrome de Alagille y el déficit de alfa 1 anti tripsina.^{3, 4}

En cuanto a las posibilidades de fármacos como causante del cuadro hay un grupo de ellos que pueden originarlo, como: Clorpromazina, Amoxicilina –Acido clavulánico, Eritromicina, Carbamazepina, siendo esta la causante de la ductopenia en este paciente, ya que llevo tratamiento con dicho medicamento.



Respecto al tratamiento, se ha señalado el efecto beneficioso del ácido ursodesoxicólico, con obtención de buenos resultados, mejoría clínica y de laboratorio aunque cuando se produce un deterioro progresivo de la función hepática, está indicado el trasplante hepático. La evolución después del trasplante hepático es desconocida, si bien se ha publicado algún caso con seguimiento a largo plazo y sin recidiva de la enfermedad.³⁻⁵

CONCLUSIONES

La ductopenia resulta una entidad no muy frecuente, cuyo diagnóstico es por exclusión, después de haber descartado otras entidades que cursan con su presencia. Se realizan los estudios de dopaje de anticuerpos autoinmunes y virales, confirmándose a través de la biopsia hepática como sucedió en este paciente.

Bibliografía.

1. Bilal M, Kazemi A, Babich M. Idiopathic Adulthood Ductopenia: 'It Is Out There. Case Rep Gastroenterol. 2016; 10(1): 95-98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929362/>
2. Kaung A, Sundaram V, Dhall D, Tran TT. A Case of mild idiopathic adulthood ductopenia and brief review of literature. Gastroenterology Report. 2015;3(2):167-169. DOI: 10.1093/gastro/gou048.
3. Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Medina González N, Sánchez Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 9 Mar2020] ; 21(7): 876-900. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000700014&lng=es.
4. Collares M, Valverde M, Fernández I, Ormaechea G. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. ArchMed Interna MEDISAN [Internet]. 2014[citado 9 Mar



2020]; 36(1):33-38 Disponible en:
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v36n1/v36n1a06.pdf>

5. López Panqueva RP. Aproximación al diagnóstico patológico de las enfermedades colestásicas. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado 9 Mar 2020] ; 29(2): 189-199. Availablefrom:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572014000200016&lng=en.
6. Aungkaung, VinaySundaray. A Case of mild idiopathic adulthood ductopenia and brief review of literature. *Gastroenterology Report* 2015; 3 (2): 167-169
doi.org/10.1093/gastro/gou048