

CARTAS AL EDITOR



Artículo 29.932

Ticlopidina, colestasis y nódulos hepáticos

Sr. Editor: La incidencia notificada de reacciones adversas hepáticas por ticlopidina es de aproximadamente de 2 casos por cada 10.000 personas tratadas/año en España, aunque la cifra real puede que sea mayor, si tenemos en cuenta el carácter subclínico de muchas de las reacciones y la infranotificación de reacciones adversas por fármacos¹.

Los nódulos hepáticos no neoplásicos pueden aparecer de forma múltiple, difusa o solitaria en hígados cirróticos y no cirróticos². En ocasiones estas lesiones tienen apariencia seudotumoral con características radiológicas de lesiones ocupantes de espacio³.

Presentamos el caso de un paciente con una colestasis y nódulos hepáticos que había seguido tratamiento con ticlopidina.

Varón de 52 años de edad que consultó a su médico de familia por prurito generalizado desde hacía unas cuatro semanas. Refería también astenia, pérdida de peso de unos 8 kg y coluria durante los últimos 2 meses. En la exploración el paciente estaba afebril, se apreciaba ictericia cutáneomucosa sin otras lesiones cutáneas, y el hipocondrio derecho era doloroso a la palpación. En la analítica destacaba: bilirrubina total 2,3 mg/dl, AST 117 U/l, ALT 408 U/l, GGT 452 U/l, FA 576 U/l, colesterol 400 mg/dl, triglicéridos 216 mg/dl, colesterol unido a HDL 35 mg/dl y colesterol unido a LDL 322 mg/dl y VSG de 28 mm/h. Los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y el HBcAg eran negativos. El hemograma, la glucemia, la albúmina y la actividad de la protrombina fueron normales. Dos meses antes, el paciente había sufrido un infarto agudo de miocardio, tras el cual se practicó angioplastia coronaria y posterior colocación de stent. Se le prescribió ticlopidina, 250 mg/12 h durante un mes que terminó 5 días antes de la visita inicial, además de ácido acetilsalicílico, 200 mg/día, y atenolol, 50 mg/día, que seguía tomando.

El paciente era ex fumador, tenía dislipemia controlada con dieta y le habían intervenido quirúrgicamente de la rodilla derecha tras traumatismo hacia 20 años, por lo que precisó transfusión de concentrado de hemáticas. No tenía antecedentes personales de hepatopatía, episodios de dolor abdominal, ingesta de otros fármacos ni tóxicos. En un análisis efectuado hace 8 meses las pruebas funcionales hepáticas eran normales.

La radiografía de tórax y de abdomen eran normales. La ecografía abdominal puso de manifiesto una vía biliar normal, sin litiasis ni barro biliar y un parénquima hepático heterogéneo con diversas lesiones ocupantes de espacio, mal delimitadas, hiperecogénicas en el segmento IV, de unos 3 mm de diámetro la mayor de ellas. En la tomografía computarizada (TC) abdominal y helicoidal hepática aparecían pequeñas imágenes nodulares, hipodensas, de predominio subcapsular en segmentos IV y VIII del parénquima hepático. Los marcadores tumorales alfafetoproteína y el antígeno carcinoembriionario eran normales. La fibrogastroscopía y la colonoscopía fueron normales y la punción citológica dirigida por ecografía de las lesiones hepáticas resultó inespecífica.

La ictericia desapareció de forma progresiva durante las dos semanas siguientes y el prurito se prolongó durante unas dos semanas más. En la analítica de este momento, la bilirrubina total era de 0,77 mg/dl, AST 49 U/l, ALT 109 U/l, FA 463 U/l y GGT 157 U/l. La determinación de autoanticuerpos y una nueva tipificación para hepatitis virales fueron negativas.

Durante los meses posteriores persistieron elevadas las transaminasas, FA, GGT y el colesterol.

Cinco meses después la ecografía abdominal mostraba un parénquima hepático homogéneo sin lesiones ocupantes de espacio, y dada la persistencia de la hipertransaminasemia se practicó una biopsia hepática, que puso de manifiesto una hepatitis crónica leve.

Las transaminasas se normalizaron a los 10 meses pero persistían la GGT y la FA elevadas. Se le prescribió pravastatina para la hipercolesterolemia moderada que presentaba y a los cinco meses se sustituyó por atorvastatina dada la falta de control del colesterol.

Al año y medio seguían las mismas alteraciones en la analítica hepática. Se solicitó una TC abdominal que fue normal. El paciente seguía en tratamiento con atenolol, ácido acetilsalicílico y atorvastatina.

La hepatitis aguda colestásica causada por ticlopidina puede ocurrir a las pocas semanas o varios meses después del inicio del tratamiento. La ictericia y el prurito desaparecen tras la suspensión del fármaco, y las pruebas hepáticas vuelven a la normalidad en varios meses, pudiendo tardar, en ocasiones, más de un año⁴⁻¹⁰. Característicamente en la biopsia aparece colestasis centroacinar.

Creemos que la explicación del cuadro clínico de este paciente puede deberse a una reacción adversa a la ticlopidina que provocó una hepatitis colestásica. Así lo hace pensar la sucesión de los hechos, y su compatibilidad con las reacciones descritas a la ticlopidina, aunque no se haya publicado hasta la fecha ningún caso de lesiones nodulares hepáticas por este fármaco. Consideramos que podemos excluir de forma razonable a los otros dos fármacos, ácido acetilsalicílico y atenolol, como causantes del proceso dado la evolución del paciente mientras seguía tratamiento con ambos.

Se especula que en la patogenia de los nódulos hepáticos no neoplásicos podrían intervenir factores tales como la alteración de la circulación intrahepática, desequilibrios hormonales, alteraciones metabólicas, infecciones o que se trate de lesiones preneoplásicas, hamartomas, o procesos necróticos focales². Los nódulos hepáticos aparecieron en nuestro paciente durante la fase aguda de la enfermedad. La punición no permitió su catalogación histológica. La desaparición posterior de los mismos objetivada a los 6 meses aun cuando las transaminasas estaban elevadas pero una vez superada la fase aguda de la enfermedad sugiere que estén en relación con la hepatitis que sufrió el paciente y, por tanto, con la ticlopidina, lo que podría hacer de éste un caso inédito.

Manuel López López, Araceli Martín López y Ricardo Moreno Feliu

CAP Ciutat Meridiana. Barcelona.

- Carvaljal García-Pando A, García Ortega P, Rueда de Castro AM, García del Pozo J. Ticlopidina y reacciones adversas hepáticas. Datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 557-558.
- Nakanuma Y. Non-neoplastic nodular lesions in the liver. *Pathol Int* 1995; 45: 703-714.
- Kong K, Kelly JK, Lee SS. Pseudotumor appearance in chronic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 437-740.
- García Ortega P, Navarro JJ, Carvaljal A, García del Pozo J. Hepatitis colestásica por ticlopidina. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 117.
- Meyer MI, Kuhn M, Buhler H, Bertschinger P. Ticlopidine-induced cholestasis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1405-1409.
- Amaro P, Nunes A, Macoas F, Ministro P, Baranda J, Cipriano A et al. Ticlopidine-induced prolonged cholestasis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 673-676.
- Grieco A, Vecchio FM, Greco AV, Gasbarrini G. Cholestatic hepatitis due to Ticlopidine: clinical and histological recovery after drug withdrawal. Case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 713-175.
- Wegman C, Munzenmaier R, Dommern AJ, Huchzermeyer H. Ticlopidine-induced acute cholestatic hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 146-150.
- Guzzini F, Banfi L, Gomitoni A, Marchegiani C, Novati P, Mesina M et al. 2 cases of acute cholestasis caused by ticlopidine. *Recenti Prog Med* 1997; 88: 124-127.
- Colivicchi F, Magnanini S, Sebastiani F, Silvestri R, Magnanini R. Ticlopidine-induced chronic cholestatic hepatitis: A case report. *Curr Ther Res* 1994; 55: 929-931.



Artículo 31.096

Ictus tras tratamiento con L-asparaginasa: correlación entre evolución favorable, hallazgos en neuroimagen y títulos de los factores de la coagulación

Sr. Editor: Un efecto secundario del tratamiento con L-asparaginasa (L-ASA) es la aparición de ictus hemorrágicos o isquémicos¹⁻³.

Presentamos el caso de un varón de 33 años de edad estudiado por síndrome anémico y trombocitopenia de tres meses de evolución, con ligera palidez cutáneomucosa, sin adenopatías ni visceromegalias. Hemograma: leucocitos, $4,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $1,3 \times 10^9/l$; linfocitos, $3,4 \times 10^9/l$; monocitos, $0,1 \times 10^9/l$; hemoglobina, 101 g/l; hematocrito, 0,29 l/l; VCM, 91,8 fl; plaquetas, $40 \times 10^9/l$. Bioquímica: urea, 74 mg/dl; creatinina, 1,5 mg/dl; triglicéridos, 326 mg/dl; GOT 74 U/l; GPT, 149 U/l; LDH, 560 U/l; GGT, 330 U/l; el resto de los parámetros habituales eran normales. Estudio del hierro: sideremia, 244 µg/dl; CTFH, 278 µg/dl; IST, 88%; ferritina, 1.175 ng/ml. Coagulación: TP, 11,8 s (11,5-14,4); TP ratio, 1,11; IQ, 100% (75-150); TTPA, 33,8 s (22-32); TTPA ratio, 1,3. Aspirado de médula ósea: infiltración masiva de blastos con inmunofenotipo diagnóstico de leucemia linfoblástica-B común. Examen de líquido cefalorraquídeo sin infiltración blástica. El paciente fue tratado según el protocolo PETHEMA LAL-AR/93⁴ por tener 33 años. El aspirado medular del día 14 demostró remisión completa. Tras la segunda exposición durante 5 días a 18.800 U de L-ASA/día, el paciente presentó una hemiparesia derecha de predominio crural, junto con intensa cefalea holocraneal, sin trastornos sensitivos. Se encontraba apirético y normotensor. No presentaba rigidez de nuca ni signos meníngeos. En el fondo de ojo no se apreciaba papiledema, y la auscultación cardiorespiratoria era normal. La tomografía computarizada cerebral fue normal. En la resonancia magnética cerebral realizada dos días después apareció una imagen cortical parasagital frontal izquierda, compatible con una lesión isquémica aguda en el territorio de la arteria cerebral anterior. La angiografía, que no incluía fase venosa, fue normal. En ese momento la hemoglobina era de 108 g/l; los leucocitos, de $4,2 \times 10^9/l$; las plaquetas, de $223 \times 10^9/l$; TP 14 s; TP ratio, de 1,32; IQ, del 82,9%; APTT, de 37,8 s; APTT ratio, de 1,45; fibrinógeno, de 60,7 mg/dl (método de Clauss); antitrombina III (ATIII), del 57% (75-150); proteína C, del 57% (70-150); proteína S, del 38% (65-150); plasminógeno, del 77% (75-150); test de inhibición a tromboplastina, anticuerpos-anticardiolipina y resistencia a proteína C, negativos. Las serologías frente a lües y *Borrelia*, y el estudio de autoanticuerpos también fueron negativos. En la ecocardiografía transtorácica no se observaron alteraciones valvulares. Se inició tratamiento con 100 mg/día de ácido acetilsalicílico y 1 U/12 h de plasma fresco congelado (PFC). La evolución del paciente fue favorable, con completa recuperación neurológica y de los factores de la coagulación. Doce días después se le dio de alta en situación de remisión completa. En la resonancia magnética había desaparecido la lesión. El paciente fue reexpuesto a tratamiento con L-ASA (25.000 U/m²) en los tres ciclos de consolidación posteriores, recibiendo profilaxis con PFC (1 U/12 h), sin producirse nuevos episodios vasculares.

Los accidentes cerebrovasculares en enfermos con cáncer aparecen en un 14,6% del total de los casos estudiados en autopsia⁵, predominan