



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 incidencia 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 pseudotumoral 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 cutaneomucosa 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 HbAg 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 hacía 20 años, por lo que precisó transfusión de concentrado de hemáties. 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 carcinoembrionario eran normales. La fibrogastroscopia y la colonoscopia 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 dada 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 punción 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 Felio

CAP Ciutat Meridiana. Barcelona.

- Carvajal García-Pando A, García Ortega P, Rueda 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: 437-440.
- García Ortega P, Navarro JJ, Carvajal A, García del Pozo J. Hepatitis colestásica por ticlopidina. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 117.
- Meyer M, 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, Grieco 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: 713-715.
- Wegman C, Munzenmaier R, Dormann 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.



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 cutaneomucosa, 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 normotenso. No presentaba rigidez de nuca ni signos meníngeos. En el fondo de ojo no se apreciaba papiledema, y la auscultación cardiopulmonar 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 por resonancia, 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 Claus); 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 *lúes* y *Borrelia*, y el estudio de autoanticuerpos también fueron negativos. En la ecografía transcraneal 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, predomi-

nando la hemorragia (72,4%) en los pacientes con leucemia. La L-ASA produce una disminución de las proteínas implicadas en la hemostasia: fibrinógeno, ATIII, plasminógeno, factores IX y X y proteínas C y S⁶. La reducción del fibrinógeno y de los factores IX y X lleva a un incremento de los fenómenos hemorrágicos, y la depleción de ATIII y proteínas C y S favorece los fenómenos trombóticos⁷. La incidencia de complicaciones cerebrovasculares por L-ASA se ha calculado en torno al 1 o 2%, siendo dependiente de la dosis. El diagnóstico de ictus secundario a tratamiento antineoplásico es un diagnóstico de exclusión. Por otra parte, debe existir una estrecha relación temporal entre la aparición de los síntomas neurológicos y la administración del fármaco. En algunas series el tiempo medio transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la aparición de complicaciones neurológicas fue de 21 días¹; en nuestro caso, de 4 días. Para algunos autores, la patogenia de estos procesos obedece a un descenso transitorio del fibrinógeno y el plasminógeno en la fase aguda, o del plasminógeno y ATIII, pero con títulos de fibrinógeno normales⁸. Los valores de fibrinógeno, plasminógeno, ATIII, proteínas C y S de nuestro paciente descendieron a la vez y volvieron a la normalidad coincidiendo con la desaparición de los síntomas y de la lesión en la neuroimagen de control. El efecto de la L-ASA es reversible transcurridos de 7 a 10 días. El problema surge ante la necesidad de continuar con la quimioterapia por el riesgo de recurrencia del ictus. Kucuk et al⁹ han propuesto como profilaxis secundaria el uso de PFC solo o combinado con bajas dosis de heparina; otros autores han recomendado el empleo de concentrados ATIII¹⁰. Aun así, Ishii et al⁸ publicaron un caso de ictus a pesar de la reposición con PFC. En el presente caso la utilización de PFC fue útil, pero tanta controversia hace necesario un estudio comparativo y aleatorio entre las distintas opciones existentes.

Armando Vicente Mena-Durán,
Rafael Galiano*,
Julio Parra* y Carmen Mora

Servicios de Hematología y Hemoterapia, y *Neurología.
Hospital General Universitario de Valencia.

1. Feinberg WM, Swenson MR. Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988; 38: 127-133.
2. Priest JR, Ramsay NKC, Steinherz PG, Tubergen DG, Cairo MS, Stitarz AL et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1982; 10: 984-989.
3. González JL, Posada I, Ramo C, Calandre L. Trombosis venosa cerebral como complicación del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica-T con L-asparaginasa. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 566.
4. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Fontanillas M, Maldonado J, Parody R et al. Quimioterapia intensiva (QT), trasplante alogénico (ALO) o autólogo (auto) en la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo (LAL-AR). Resultados del protocolo PETHEMA LAL-93. Bilbao: XLII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, 26-28 de octubre 2000.
5. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 16-35.
6. Ramsay NKC, Coccia PF, Krivit W, Nesbit RE, Edson JR. The effects of L-asparaginase on plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977; 40: 1398-1401.
7. Cairo MS, Lazarus K, Gilmore RL, Baehner RL. Intracranial hemorrhage and focal seizures second-

dary to use of L-asparaginase during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1980; 97: 829-833.

8. Ishii H, Oh H, Ishizuka N, Matsuura Y, Nakamura H, Asai T. Cerebral infraction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after fresh-frozen plasma replacement during L-asparaginase therapy. *Am J Hematol* 1992; 41: 295-306.
9. Kucuk O, Kwaan H, Gunnar W, Vazquez RM. Thromboembolic complications associated with L-asparaginase therapy. Etiologic role of low antithrombin III and therapeutic correction by fresh frozen plasma. *Cancer* 1985; 5: 702-706.
10. Liebman HA, Wada JK, Patch MJ, McGeehe W. Depression of functional and antigenic plasma anti-thrombin-III (AT-III) due to therapy with L-asparaginase. *Cancer* 1982; 50: 451-456.



Localizador web

Artículo 30.692

Reacción de hipersensibilidad cutánea por enoxaparina

Sr. Editor: En los últimos años se ha extendido el empleo de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fundamentalmente tras la aprobación de su empleo como tratamiento anticoagulante en el síndrome coronario agudo. El desarrollo de reacciones adversas está escasamente descrito en la bibliografía (en una búsqueda realizada en PubMed, sin límite de años y cruzando los términos «*enoxaparin*», «*hypersensitivity*» y «*drug hypersensitivity*» sólo se han recogido 14 citas bibliográficas), siendo las referentes a reacciones cutáneas ocho de ellas. Describimos el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de hipersensibilidad cutánea secundaria al empleo de enoxaparina.

Mujer de 66 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus en tratamiento con insulina, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, que ingresó en nuestro hospital por dolor precordial opresivo; fue diagnosticada de infarto agudo de miocardio inferolateral no transmural. Fue ingresada en la unidad de medicina intensiva estable, con una presión arterial de 140/80 mmHg, una frecuencia cardíaca de 85 lat/min, regular y asintomática tras el inicio de tratamiento con nitratos por vía intravenosa. En la exploración física no destacaba ningún hallazgo patológico, así como en la analítica (aunque con posterioridad presentó curva enzimática compatible con el diagnóstico). En el ECG se objetivaba un infradesnivel del segmento ST en cara lateral alta y baja, así como semiología de hipertrofia de ventrículo izquierdo. Como parte del tratamiento se inició terapia con heparina de bajo peso molecular a dosis de anticoagulación (enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/12 h; en total 70 mg subcutáneos cada 12 h). A las 36 h de su empleo, la paciente desarrolló una erupción cutánea (exantema maculopapular), inicialmente de localización alrededor de las zonas de punción de la enoxaparina para hacerse generalizado con posterioridad, acompañado de prurito (que cedió con el empleo de glucocorticoides y antihistamínicos). Se valoró la supresión de la anticoagulación, manteniéndose ante el riesgo de su enfermedad de base, aunque con posterioridad (a los 5 días) ésta debió suspenderse ante la persistencia y molestia del cuadro. La erupción y el prurito cedieron sólo parcialmente con la terapia antialérgica, y totalmente a las 48 h de suspendido el empleo de enoxaparina. Valoradas otras causas como desencadenantes del cuadro, la ausencia de anomalías a la exploración física y en las pruebas complementarias (salvo las enzimas cardíacas), así como la relación temporal con el empleo de enoxaparina (su aparición y su cese), hizo que se tomara como probable la etiología propuesta.

Entre las manifestaciones alérgicas asociadas al empleo de enoxaparina sódica se encuentran el exantema urticarial¹ y reacciones de hi-

persensibilidad tipo IV^{2,3}, también se han descrito algunos casos de necrosis cutánea o subcutánea⁴ localizadas sobre el punto de inyección, todo ello muy poco frecuente. Estos fenómenos son precedidos habitualmente por la aparición de púrpura o de placas eritematosas infiltradas y dolorosas, y pueden acompañar de sintomatología general. En el caso de aparición de erupción exantemática, las lesiones, que pueden llegar a aparecer hasta en un plazo de 48 h tras la inyección, suelen desaparecer de forma espontánea en el plazo de una semana⁵, sin requerir la supresión del tratamiento, dada la benignidad del cuadro, siempre y cuando éste no se asocie a sintomatología general. Algunos autores han descrito cuadros similares al nuestro⁶, consistentes en prurito y exantema maculopapular que, al igual que en nuestro caso, cedieron con la supresión de la enoxaparina.

En relación con las reacciones de hipersensibilidad, otras experiencias han demostrado en éstas una base de hipersensibilidad retardada como los resultados de las biopsias (que evidencian dermatitis espongiforme)⁵, aunque la patogenia no resulta aún clara⁷, excepto en el caso de las necrosis cutáneas, donde podrían estar implicados anticuerpos similares a los que provocan trombocitopenia con el tratamiento de las heparinas convencionales⁸.

El desarrollo de estas reacciones puede cruzarse con otras preparaciones de heparina de bajo peso molecular, por ejemplo con la nadroparina cálcica, e incluso con la heparina sódica convencional⁹. Por ello, un paciente que desarrolle un cuadro alérgico frente a una de ellas es muy probable que también lo haga frente a cualquiera de las otras dos¹⁰.

Alberto Córdoba López, M. Inmaculada Bueno
Álvarez-Arenas*, Jesús Monterrubio Villar y
Germán Corcho Sánchez

*Especialista en medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Comarcal de Don Benito – Villanueva. Don Benito. Badajoz.

1. Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992; 340: 972-973.
2. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug-Safety* 1999; 20: 515-525.
3. Méndez J, Sanchis ME, De la Fuente R, Stolle R, Vega JM, Martínez C et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998; 53: 999-1003.
4. Enoxaparin (drug evaluations). En: Gelman CR et al, editores. *Drugdex information system*. Vol. 101. Englewood: Micromedex, Inc., 1999.
5. Cabanas R, Caballero MT, López-Serrano MC, Díaz R, Contreras J, Barranco P et al. Delayed hypersensitivity to enoxaparin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 383-384.
6. Romero Ortega MR, Luque Sánchez M. Reacción de hipersensibilidad a la enoxaparina. *Aten Primaria* 2000; 25: 521-522.
7. Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Catteau B, Piette F, Bergoend H. Enoxaparin-induced cutaneous necrosis localized on insulin lipodystrophies. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 397-400.
8. Tonn ME, Schaff RA, Kollef MH. Enoxaparin-associated dermal necrosis: a consequence of cross-reactivity with heparin-mediated antibodies. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 323-326.
9. Valdés F, Vidal C, Fernández-Redondo V, Peteiro C, Toribio J. Eczema-like plaques to enoxaparin. *Allergy* 1998; 53: 625-626.
10. Phillips JK, Majumdar G, Hunt BJ, Savidge GF. Heparin-induced skin reaction due to two different preparations of low molecular weight heparin (LMWH). *Br J Haematol* 1993; 84: 349-350.