

Toxicidad hepática y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por clopidogrel

Sr. Editor:

El clopidogrel, antagonista del receptor de adenosinbifosfato, inhibe la agregación plaquetaria y se utiliza ampliamente para prevenir las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis o tras la colocación percutánea de *stents* coronarios.

Varios estudios han demostrado que el clopidogrel es tan seguro como la aspirina y mejor tolerado que la ticlopidina^{1,2}. Los efectos secundarios más comunes son las molestias gastrointestinales, el exantema y el prurito. Otros más graves pero infrecuentes son la anemia aplásica, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico-hemolítico y la hipersensibilidad grave con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica². Presentamos un caso de toxicidad hepática grave producida por clopidogrel.

Varón de 63 años que ingresó por dolor abdominal, fiebre y alteración del perfil hepático. Era alérgico a las sulfamidas, ex fumador desde hacía 8 años, bebedor de menos de 25 g de alcohol al día, hipertenso, hipercolesterolémico y con gastritis crónica. Treinta días antes había presentado un infarto anterolateral de miocardio, que fue revascularizado mediante angioplastia primaria (ACTP) y colocándose un *stent* coronario convencional, sin recubrimiento, en la arteria descendente anterior. Se administró una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel. Tras ello se inició doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). Su tratamiento antes del infarto era: lisinopril (10 mg/día), atorvastatina (80 mg/día), carvedilol (18,75 mg/12 h) y bromazepam (1,5 mg/día). Dos semanas después comenzó con aumento en el número de deposiciones (6-8 al día) líquidas, sin productos patológicos, episodios de intenso dolor en epigastrio y picos febriles de hasta 39 °C, síntomas que persistieron de forma intermitente hasta el ingreso.

La presión arterial era 130/70 mmHg, la frecuencia cardiaca de 100 lat/min y la temperatura de 38 °C. Su estado general era bueno. Estaba eupneico. La auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen era doloroso a la palpación en el hipocondrio derecho, sin peritonismo. Extremidades sin edemas.

Análítica en el momento del ingreso: GOT 133 U/l, GPT 204 U/l, GGT 766 U/l, FA 682 U/l, bilirrubina total 1 mg/dl, amilasa 95 U/l. Hemograma: hemoglobina 13,8 g/dl, plaquetas 216.000/l, leucocitos 8.390/l (fórmula normal). Estudio de coagulación, sistemático de orina y radiología de tórax sin alteraciones. Ante la sospecha de un enfermedad infecciosa de la vía biliar se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam intravenoso. Se realizaron una ecografía abdominal, un escáner abdominal y una colangiografía magnética, que fueron normales. Los hemocultivos fueron negativos y las serologías para virus hepatotropos también fueron negativas. Coprocultivos, toxina de *Clostridium difficile* y parásitos en heces: negativos. El resto del estudio de hepatopatía fue negativo. El paciente no mejoró,

acentuándose la colestasis junto con un incremento significativo de eosinófilos en sangre periférica (3.037/ml). Al quinto día de tratamiento antibiótico, ante la sospecha de toxicidad farmacológica, se suspendieron el clopidogrel y la atorvastatina. Desaparecieron la fiebre, la diarrea y el dolor abdominal, y se normalizaron progresivamente las cifras de eosinófilos, bilirrubina y transaminasas. A los 6 meses se encontraba asintomático y con una analítica normal.

La hepatotoxicidad inducida por fármacos aparece entre 1:1.000 y 1:10.000 pacientes expuestos³. Supone el 5% de los casos de ictericia y el 10% de los pacientes con hepatitis aguda que ingresan en un hospital⁴.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, una historia farmacológica detallada, la relación cronológica entre la exposición al fármaco y el cuadro clínico, y la exclusión de otros diagnósticos⁴. La reintroducción del fármaco se considera el test más específico, pero puede ser peligroso y es mejor evitarlo⁴. En algunos casos está indicada la realización de una biopsia hepática para descartar otras enfermedades y apoyar la etiología medicamentosa.

En nuestro caso había una relación temporal entre el empleo del clopidogrel y la aparición del cuadro clínico (20-30 días), pero no inmediata. En los casos encontrados en la literatura científica, la toxicidad apareció entre los 4 días y los 3 meses tras comenzar a tomar el fármaco, con alteración mixta: hepatocelular y colestásica. En un caso la reintroducción del clopidogrel provocó recurrencia del daño hepático⁵. Sólo en el caso descrito por la Clínica Mayo² se produjo también una respuesta sistémica con fiebre, exantema cutáneo, taquicardia y leucocitosis.

Se suspendió también la estatina, pero este fármaco ya lo tomaba el paciente desde hacía mucho tiempo. No se reintrodujo el clopidogrel por motivos éticos, ni se realizó biopsia hepática por la antiagregación del paciente. Aplicando las escalas más aceptadas de causalidad para lesión hepática por fármacos (CIOMS y Maria et al), obtuvimos un resultado de «probable» toxicidad⁴.

Se desconoce el mecanismo de esta hepatotoxicidad. El clopidogrel se oxida por el citocromo P450 (CYP3A4) y genera un metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria⁶. Esta oxidación forma productos intermedios activos (radicales libres, especies oxigenadas reducidas, epóxidos, etc.) que producen lesiones tisulares y contribuyen al estrés oxidativo. La atorvastatina es también un sustrato de la CYP3A4 y, por su mayor afinidad, puede desplazar al clopidogrel y alterar su metabolismo. La interacción con metabolitos del fármaco podría dar lugar también a la formación de neoantígenos o autoanticuerpos, desencadenando una respuesta inmunitaria en el tejido hepático («mecanismo inmunitario»).

Estamos ante un nuevo caso de toxicidad hepática farmacológica, con respuesta inflamatoria sistémica. Ante todo paciente antiagregado con clopidogrel se deberá interrumpir el tratamiento si hay alteración del perfil hepático, ictericia o datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Jorge López-Vicente, Cristina Garfia,
Francisco López-Medrano y Carmen Yela

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo y Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of a atherothrombosis. *Drugs*. 2000;60:347-77.
2. Wolf I, Mouallem M, Rath S, Farfel Z. Clopidogrel-induced systemic inflammatory response syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:618-20.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349:474-85.
4. María VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664-9.
5. Beltrán-Robles M, Márquez Saavedra E, Sánchez Muñoz D, Romero Gómez M. Hepatotoxicity induced by clopidogrel. *J Hepatol*. 2004;40:560-2.
6. Clarke TA, Waskell LA. Clopidogrel is metabolized by human cytochrome P4503A and inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:53-9.