

## Hepatitis tóxica colestásica por clopidogrel en un paciente pluripatológico

### *Cholestatic toxic hepatitis due to clopidogrel in a patient with multiple conditions*

D. Etxeberria-Lekuona<sup>1</sup>, I. Méndez-López<sup>1</sup>, M. R. Mercado<sup>2</sup>, J. Oteiza<sup>3</sup>, M. Arteaga<sup>1</sup>, V. Jarne<sup>1</sup>

<http://dx.doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100017>

#### RESUMEN

El clopidogrel es un fármaco antiagregante de la familia de la tienopiridinas muy utilizado en pacientes con cardiopatía isquémica, ictus y arteriopatía periférica. La toxicidad hepática por este fármaco es muy infrecuente. En la bibliografía únicamente se han descrito 16 casos, y solo en dos de ellos se practicó una biopsia hepática. Se presenta el caso de un paciente de 78 años pluripatológico que presentó una hepatitis tóxica colestásica severa por este fármaco y los hallazgos de la biopsia hepática que se le realizó. El cuadro se resolvió tras la retirada del fármaco.

En base a los hallazgos de nuestro caso y los de los casos previamente publicados se revisan las características de la hepatitis tóxica por clopidogrel y su manejo diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave.** Clopidogrel. Toxicidad. Hepatotoxicidad. Biopsia.

#### ABSTRACT

Clopidogrel is a thienopyridine-class antiplatelet drug commonly used in ischemic heart disease, cerebrovascular disease and peripheral artery disease. Liver toxicity due to this drug is very infrequent. We found 16 cases in the literature, and in only two of them liver biopsy was carried out. We report the case of a 78 year old patient with multiple conditions affected by severe toxic cholestatic hepatitis due to clopidogrel and the results of the liver biopsy performed. Hepatitis was resolved after discontinuing the drug.

Based on the characteristics of this case and other previously published cases, we review the characteristics of toxic hepatitis due to clopidogrel and its diagnosis and treatment.

**Keywords.** Clopidogrel. Toxicity. Hepatotoxicity. Biopsy.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2016; 39 (1): 143-148

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.
2. Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra.
3. Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra.

#### Correspondencia:

Ivan Méndez-López  
C/ Santa Soria s/n  
31200 Estella. Navarra  
E-mail: [ivan.mendez.lopez@navarra.es](mailto:ivan.mendez.lopez@navarra.es)

Recepción: 17-9-2015

Aceptación provisional: 5-10-2015

Aceptación definitiva: 3-11-2015

## INTRODUCCIÓN

El clopidogrel es un fármaco antiagregante muy utilizado en pacientes con cardiopatía isquémica, ictus y arteriopatía periférica. Sus efectos secundarios más frecuentes son: dispepsia, náuseas, diarrea, trastornos hemorrágicos, erupciones cutáneas, cefalea, mareo, trombopenia y neutropenia. La toxicidad hepática por clopidogrel es muy infrecuente, habiéndose descrito únicamente 16 casos en la bibliografía, y solo dos de ellos con biopsia hepática<sup>1,2</sup>. Se describe el caso de un paciente pluripatológico que presentó una hepatitis tóxica colestásica severa por este fármaco y los hallazgos de la biopsia hepática que se realizó<sup>3</sup>.

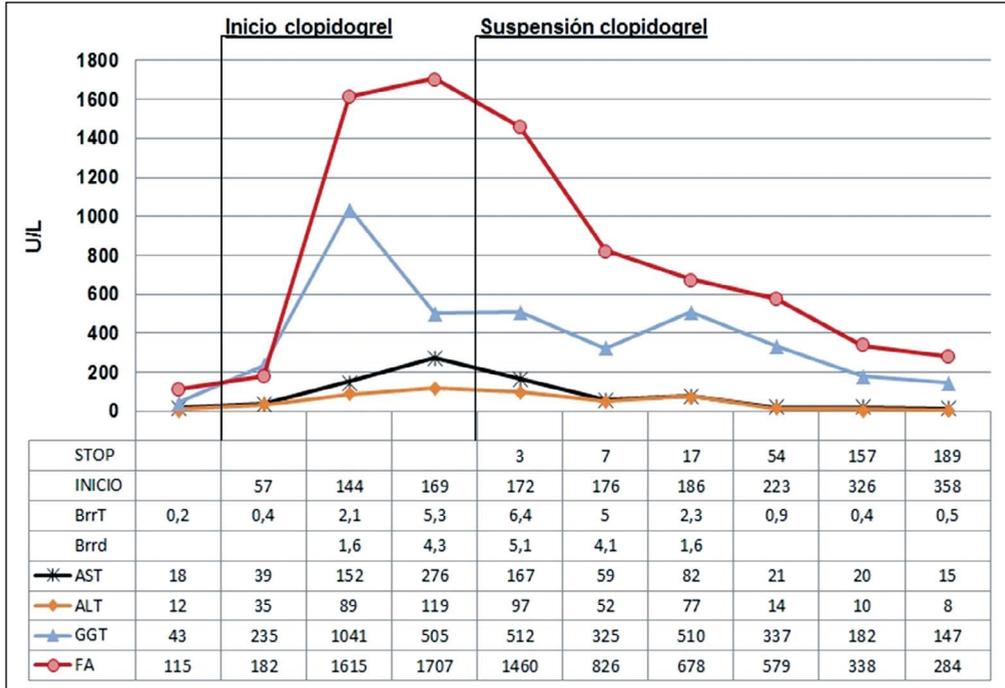
## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 78 años que ingresó en el servicio de Medicina Interna en febrero del 2014 por un cuadro de anorexia, disnea, edemas en extremidades inferiores y deposiciones diarreicas de una semana de evolución. Entre sus antecedentes destacaban: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica estadio 4, cardiopatía isquémica, hipotiroidismo primario y arteriopatía periférica. No bebía alcohol y había dejado de fumar cinco años antes. En los estudios analíticos iniciales destacaba una acidosis metabólica con pH 7,27, pO<sub>2</sub> 117 mmHg, pCO<sub>2</sub> 18,6 mmHg y HCO<sub>3</sub> 12 mmol/L, un empeoramiento de su insuficiencia renal crónica con creatinina de 5,8 mg/dl y urea de 214 mg/dL, y un patrón de colestasis hepática, con bilirrubina total 2,1 mg/dL, bilirrubina directa 1,6 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 136 U/L, alanina aminotransferasa (ALT) 106 U/L, gamma-glutamilttransferasa (GGT) 736 U/L y fosfatasa alcalina (FA) 1.441 U/L. El hemograma no mostraba alteraciones significativas. En la anamnesis el paciente negó el consumo de setas o de productos de herboristería o medicina alternativa, y no recordó haber introducido tratamientos nuevos durante los últimos meses. Sin embargo, reconoció que había abandonado por su cuenta el tratamiento que llevaba de forma crónica con bicarbonato 500 mg oral. Los análisis microbiológicos de heces resultaron positivos para toxina y antígenos de *Clostridium difficile*.

El cuadro clínico y la función renal mejoraron con la reintroducción de bicarbonato, hi-

dratación parenteral y tratamiento antibiótico con metronidazol, pero los controles analíticos sucesivos evidenciaron un leve aumento de las enzimas hepáticas (Fig. 1). Se solicitó un estudio analítico con hormonas tiroideas, ceruloplasmina, ferritina, saturación de transferrina,  $\alpha$ -fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, antígeno tumoral 19-9, inmunoglobulinas, factor reumatoide, anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM (*Liver Kidney Microsomal*) y anti-citoplasma de neutrófilos citoplasmáticos, y serología infecciosa para hepatitis A, B y C, HIV, mononucleosis infecciosa y citomegalovirus, siendo todos los resultados negativos. Se volvió a revisar el tratamiento habitual del paciente. La medicación que el paciente tomaba de forma crónica era: atorvastatina 20 mg, furosemida 40 mg, ezetimiba 10 mg, levotiroxina 75  $\mu$ g, nitroglicerina en parches de 5 mg, clopidogrel 75 mg, insulina, ranitidina 300 mg, amlodipino 10 mg y bicarbonato 500 mg. De estos fármacos, la atorvastatina es la que con más frecuencia aparece publicada como agente causante de hepatitis<sup>4</sup>. A pesar de ello, se consideró que la sospecha para este fármaco era muy baja porque el paciente llevaba 4 años tomándolo sin problemas. Con respecto al resto de medicaciones, el paciente estaba tomando todas ellas desde hacía más de un año, a excepción de clopidogrel, que había sido introducido por el servicio de Cirugía Vascular tras la realización de un bypass fémoro-peroneo 4 meses antes del primer ingreso en nuestro servicio. Debido a la baja frecuencia de hepatotoxicidad por este fármaco inicialmente se optó por mantenerlo y vigilar la evolución del paciente<sup>1,2</sup>.

El primer día de ingreso se había realizado una ecografía abdominal que no había mostrado obstrucción en la vía biliar. Ante la persistencia de las alteraciones analíticas se realizó una colangio-resonancia magnética (RM) hepática que mostró un hígado de tamaño normal, con intensidad de señal homogénea y sin lesiones focales. Las vías biliares no estaban dilatadas y no se objetivaban imágenes obstructivas. Tras la realización de esta prueba, el paciente llevaba varios días sin diarreas y se encontraba subjetivamente mucho mejor, por lo que se decidió darle el alta y continuar los estudios de forma ambulatoria. Sin embargo, a los pocos días de ser dado de alta comenzó de nuevo a perder el apetito y tuvo que reingresar 2 semanas después por clínica de anorexia, astenia, prurito generalizado y distensión abdominal. Sus constantes eran normales, aunque con tendencia a la hipertensión sistólica, y en la exploración física destacaba la presencia de ictericia conjuntival, un abdomen globuloso,

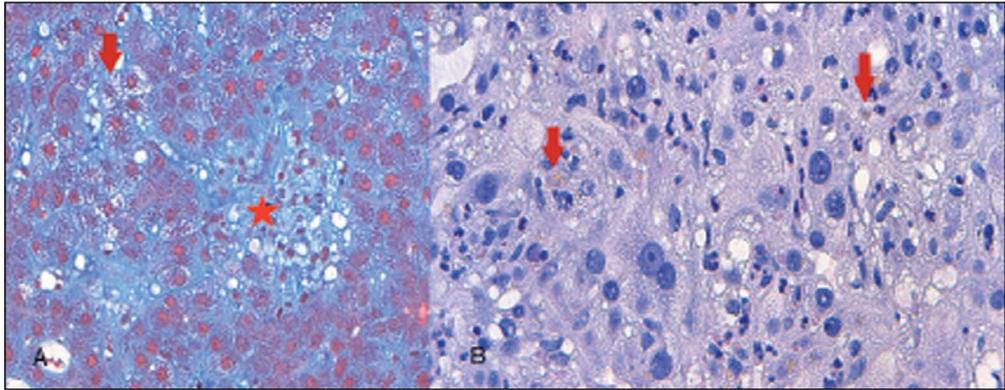


**Figura 1.** Evolución de la bilirrubina y los enzimas hepáticos desde el mes previo a la introducción de clopidogrel hasta pasados 6 meses de su suspensión. STOP: días desde la suspensión; INICIO: días desde el inicio; BrrT: bilirrubina total (mg/dL); Brrd: bilirrubina directa (mg/dL); AST: aspartato aminotransferasa (U/L); ALT: alanina aminotransferasa (U/L); GGT: gamma-glutamilttransferasa (U/L); FA: fosfatasa alcalina (U/L).

no doloroso a la palpación y sin hepatomegalia, y edemas maleolares con fovea. En los estudios analíticos se constataba un empeoramiento de la función hepática con bilirrubina total, 5,3 mg/dL, bilirrubina directa, 4,3 mg/dL, AST 276 U/L, ALT 119 U/L, GGT 505 U/L y FA 1727 U/L. En una nueva ecografía abdominal se halló la presencia de ascitis que se distribuía por todos los espacios intraperitoneales. El hígado seguía presentando un tamaño y morfología normal, con ecoestructura conservada y con la vía biliar de calibre normal.

Teniendo en cuenta la evolución clínica se reconsideró la posibilidad de que la hepatitis fuera de causa farmacológica y se suspendió el clopidogrel. Se realizó una biopsia hepática en la que se observó un patrón mixto de daño hepatocelular y colestasis. Los espacios porta aparecían aumentados de tamaño a expensas fundamentalmente de linfocitos, con tendencia a la formación de puentes. En los lobulillos se apreciaba una esteatosis mixta periportal, fundamentalmente microgotular, imágenes de sate-

litis alrededor de los hepatocitos con balonización y marcada colestasis, tanto intracelular como extracelular. La biopsia era compatible con esteatohepatitis no alcohólica de etiología tóxica-medicamentosa (Fig.2). Se sustituyó el tratamiento con clopidogrel por triflusal. En los controles analíticos sucesivos se constató una progresiva mejoría de los marcadores de función hepática que se evidenció desde la primera semana tras la suspensión del fármaco (Fig.1) y continuó durante las siguientes. Para valorar la relación de causalidad entre clopidogrel y la lesión hepática se aplicaron la escala diagnóstica de daño hepático inducido por fármacos de María y Victorino<sup>5</sup>, obteniéndose un resultado de "posible" reacción adversa al fármaco (11 puntos), y la escala de RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), obteniéndose un resultado de "altamente probable" (más de 8 puntos)<sup>5,6</sup>. En ambas escalas se valora la respuesta a una prueba de reintroducción del fármaco, que en nuestro caso se desestimó por razones éticas.



**Figura 2.** Biopsia hepática. **A.** Tricrómico de Masson. Formación de lipogranulomas (estrella). Hepatocitos con balonización (flecha). **B.** Hematoxilina-eosina. Imágenes de satelitosis alrededor de los hepatocitos con balonización. Marcada colestasis, tanto intracelular como extracelular (flechas). Esteatosis mixta periportal, fundamentalmente microgotular.

El paciente evolucionó de forma favorable los primeros meses después del último ingreso en nuestro servicio, pero 6 meses después del alta presentó un empeoramiento de la función renal y tuvo que ser incluido en el programa de diálisis. Dos meses después presentó un episodio de isquemia aguda del pie izquierdo que requirió intervención quirúrgica revascularizadora. Tras la intervención el paciente evolucionó desfavorablemente y falleció tres días más tarde. En el control evolutivo los niveles de bilirrubina y enzimas de citolisis habían vuelto a la normalidad, pero la FA y la GGT no lo habían hecho del todo (Fig.1).

## DISCUSIÓN

El clopidogrel, al igual que la ticlopidina, es un fármaco tienopiridínico cuya actividad se basa en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato (ADP). Es un profármaco que es activado a nivel hepático por varios isoenzimas del citocromo P450, incluido el CYP3A4, transformándose en un metabolito tiol activo que pasa a unirse de forma específica e irreversible al quimiorreceptor P2Y12, presente en la superficie de las plaquetas, impidiendo su unión al ADP<sup>1,7</sup>. En la década de los 90 y a comienzos del presente siglo diferentes estudios demostraron su aplicabilidad para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, los ictus isquémicos y

la arteriopatía periférica, con una menor incidencia de efectos secundarios en comparación con la ticlopidina, especialmente en lo que se refiere a la toxicidad hematológica, que es el principal factor limitante para la utilización de este último fármaco<sup>7,8</sup>. Por otra parte, aunque también se han publicado bastantes casos de toxicidad hepática por ticlopidina, este tampoco es un efecto secundario habitual del clopidogrel<sup>9</sup>.

La edad de los pacientes en los casos de hepatitis tóxica por clopidogrel comunicados hasta ahora va de los 50 a los 89 años<sup>1,2</sup>. La forma más frecuente de presentación de esta hepatitis es un patrón mixto con daño hepatocelular y colestasis, pero también se han comunicado casos en los que predominaba el daño hepatocelular o la colestasis<sup>2,3,10</sup>. En dos casos el paciente presentó un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que incluía fiebre<sup>2,11</sup>. El grado de daño hepático varía desde una elevación moderada de enzimas hepáticas hasta una hepatitis aguda severa, y puede tardar en manifestarse entre 2 días y 6 meses después de la introducción del fármaco<sup>2</sup>. El tratamiento fundamental es la retirada del fármaco, y de forma característica la función hepática mejora al hacerlo, con un periodo de recuperación que oscila de 1 semana a 6 meses, aunque en alguno de

los casos publicados el deterioro hepático en el momento de retirar el fármaco era tal que el paciente no mejoró y falleció al poco tiempo<sup>12</sup>. No están claros los mecanismos implicados en la hepatotoxicidad por clopidogrel. En los casos en los que se conoce la dosis administrada la dosis de mantenimiento siempre era de 75 mg/día, por lo que no parece deberse a un mecanismo de toxicidad dosis dependiente, sino más bien a un mecanismo idiosincrático. Este mecanismo a veces se engloba dentro de una reacción de hipersensibilidad, si bien son pocos los casos de hepatitis por clopidogrel en los que el paciente ha presentado manifestaciones sugestivas de hipersensibilidad (rapidez de instauración, fiebre, rash, eosinofilia)<sup>1,2,13</sup>.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de una cronología compatible entre el consumo del fármaco y la aparición de las alteraciones hepáticas, lo cual parece claro en el presente caso, además de la exclusión de causas alternativas<sup>3</sup>. El consumo simultáneo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos dificulta el diagnóstico. En nuestro caso el más sospechoso era la atorvastatina, pero aunque este fármaco puede producir toxicidad hepática similar a la observada en nuestro paciente, la frecuencia es menor del 1% con la dosis que llevaba, la alteración suele ser más leve, se suele producir en los primeros meses de tratamiento y el patrón analítico descrito en población española suele ser hepatocelular o mixto, no colestásico<sup>4,14</sup>. Por último, hay que destacar que la mejoría de la función hepática que se produjo tras suspender clopidogrel tuvo lugar a pesar de mantener el tratamiento con este fármaco. Con respecto al resto de fármacos que tomaba el paciente, estos se asocian a una muy baja incidencia de alteraciones hepáticas, frecuentemente leves, y el paciente los estaba tomando desde hacía más de un año.

La biopsia hepática no es esencial para el diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos, aunque ayuda a reforzarlo y excluir diagnósticos alternativos. En los dos únicos casos de la bibliografía en los que se realizaron biopsias hepáticas, coincide en

describir un patrón mixto de daño hepatocelular y colestasis, similar al que encontramos en nuestro caso<sup>2,15</sup>. Al igual que en otros tipos de hepatitis por fármacos, el patrón observado en la biopsia hepática puede no corresponderse exactamente con el patrón bioquímico, que es el que se utiliza para clasificar daño hepático inducido por fármacos<sup>3</sup>.

En este artículo se presenta un caso infrecuente, pero no excepcional, de hepatitis secundaria al consumo de clopidogrel, que muestra cómo la revisión exhaustiva de la medicación que se ha consumido es fundamental en todo paciente que presente alteraciones de la función hepática. Consideramos que la toxicidad por clopidogrel debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las hepatitis en aquellos pacientes que toman este fármaco. Y a pesar de que debido a la baja incidencia de las alteraciones hepáticas no está indicada la monitorización rutinaria de la función hepática en los pacientes en tratamiento con clopidogrel, creemos que sí deben realizarse estos estudios en caso de que aparezca cualquier dato clínico compatible con toxicidad hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KAPILA A, CHHABRA L, LOCKE AD, PATEL P, KHANNA A, REDDY CM et al. An idiosyncratic reaction to clopidogrel. *Perm J* 2015 ; 19: 74-76.
2. PISAPIA R, ABDEDDAIM A, MARIANO A, RIANDA A, VINCENZI L, TAIBI C et al. Acute hepatitis associated with clopidogrel: a case report and review of the literature *Am J Ther* 2015; 22: e8-e13.
3. AITHAL GP, WATKINS PB, ANDRADE RJ, LARREY D, MOLOKHIA M, TAKIKAWA H et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815.
4. ARCA M. Atorvastatin: a safety and tolerability profile. *Drugs* 2007; 67 Suppl 1: 63-69.
5. MARIA VA, VICTORINO RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
6. DANAN G, BENICHOU C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of inter-

- national consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
7. WIPER A, SCHMITT M, ROBERTS DH. Clopidogrel-induced hepatotoxicity. *J Postgrad Med*. 2008; 54: 152.
  8. SAVI P, HERBERT JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 174-183.
  9. PIZARRO AE, ANDRADE RJ, GARCÍA-CORTÉS M, LUCENA MI, PÉREZ-MORENO JM, PUERTAS M et al. Hepatitis aguda por ticlopidina. Presentación de 12 casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol* 2001; 33: 1014-1020.
  10. GOYAL RK, SRIVASTAVA D, LESSNAU KD. Clopidogrel-induced hepatocellular injury and cholestatic jaundice in an elderly patient: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 608-612.
  11. LÓPEZ-VICENTE J, GARFIA C, LÓPEZ-MEDRANO F, YELA C. Toxicidad hepática y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por clopidogrel. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 323-324.
  12. KASTALLI S, EL AIDLI S, ZAÏEM A, BEN ABDALLAH H, DAGHFOUS R. Fatal liver injury associated with clopidogrel. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 433-435.
  13. NG JA, GOLDBERG N, TAFRESHI MJ. Clopidogrel-induced hepatotoxicity and fever. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1023-1026.
  14. PERDICES EV, MEDINA-CÁLIZ I, HERNANDO S, ORTEGA A, MARTÍN-OCAÑA F, NAVARRO JM et al. Hepatotoxicidad asociada con el uso de estatinas: análisis de los casos incluidos en el registro de hepatotoxicidad español. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 246-254.
  15. HOLLMULLER I, STADLMAN S, GRAZIADEI I, VOGEL W. Clinicohistopathological characteristics of clopidogrel-induced hepatic injury: case report and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 931-934.