

També en aquest número:

Efectes adversos sistèmics dels corticoides inhalats

pàg. 14

Perfil de toxicitat del clopidogrel

En pacients que han patit un esdeveniment coronari o un accident vascular cerebral (AVC) els antiagregants plaquetaris redueixen la morbiditat cardiovascular. L'àcid acetilsalicílic (AAS) (75 a 325 mg al dia) es considera d'elecció. Fins fa poc, la ticlopidina es considerava una alternativa per a la prevenció secundària de l'ictus isquèmic en els pacients en els quals l'AAS estés contraindicat. El clopidogrel (Iscover®, Plavix®) és un nou antiagregant plaquetari d'estructura i mecanisme d'acció similars a la ticlopidina. Atès que la ticlopidina pot produir toxicitat hematològica, com neutropènia greu i púrpura trombòtica trombocitopènica, el clopidogrel s'està emprant enlloc d'aquesta per a la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars.

La ticlopidina i el clopidogrel inhibeixen de manera selectiva i irreversible la unió del difosfat d'adenosina (ADP) al seu receptor de la superfície de les plaquetes i inhibeixen l'agregació plaquetària. Com l'AAS i la ticlopidina, el clopidogrel allarga el temps de sagnia i han de passar 7 a 10 dies perquè es recuperi la funció plaquetària.

Eficàcia

Les dades sobre l'eficàcia del clopidogrel provenen de l'estudi CAPRIE, en el qual es van comparar clopidogrel (75 mg al dia) amb AAS (325 mg al dia) en la reducció del risc d'AVC isquèmic, infart de miocardi o mort vascular en 19.185 pacients amb antecedent d'infart o d'ictus, o amb claudicació intermitent.¹ Després d'1 a 3 anys de seguiment,

els pacients tractats amb clopidogrel van presentar un risc anual combinat de 5,32% d'infart de miocardi, AVC isquèmic o mort vascular, comparat amb 5,83% amb AAS. Malgrat aquests resultats globals lleugerament favorables al clopidogrel, una anàlisi de subgrups va mostrar que els únics en els quals el benefici de clopidogrel podia ser superior al de l'AAS són els que tenen arteriopatia perifèrica, però no els que havien patit un infart de miocardi o un AVC. A més, no hi va haver diferències significatives en la mortalitat.

Toxicitat

Les reaccions adverses del clopidogrel observades en assaigs clínics van ser erupció cutània (6%), diarrea (5%), dolor abdominal (6%), dispèpsia (5%), hemorràgia gastrointestinal (2%) i hemorràgia intracranial (0,3%). En comparació de l'AAS, l'erupció cutània va ser més freqüent amb clopidogrel, mentre que la freqüència d'hemorràgia gastrointestinal va ser lleugerament inferior. La incidència de **neutropènia** greu amb clopidogrel (0,05%) va ser similar a l'associada a l'AAS (0,04%) i menor que l'observada amb ticlopidina en un altre assaig (0,8%).²

Recentment s'han descrit 11 casos de **púrpura trombòtica trombocitopènica (PTT)** en pacients tractats amb clopidogrel.³ La PTT és una malaltia rara però greu, amb una letalitat d'un 10-20%, que es caracteritza per trombocitopènia, anèmia hemolítica microangiopàtica, febre i alteracions neurològiques (convulsions, canvis de conducta, parèsia, afàsia i alteració de la consciència) i renals

(insuficiència renal aguda). S'hi han implicat diversos fàrmacs, com penicil·lina, antineoplàstics i contraceptius orals. La ticlopidina també s'ha associat amb un risc de PTT potencialment mortal, amb una incidència de prop de 0,02% dels pacients tractats.^{4,5} Tot i que el mecanisme no és conegut, s'ha suggerit que es produiria una reacció immunològica contra la proteasa que degrada el factor de von Willebrand. Els casos recentment atribuïts a clopidogrel van aparèixer en els primers 14 dies de tractament; un pacient va morir i els altres 10 van respondre al tractament amb plasmafèresi.³ També s'ha publicat un cas de **síndrome hemolítica urèmica**, quadre relacionat amb la PTT, en un pacient tractat amb clopidogrel que prèviament havia rebut ticlopidina.⁶

Recentment s'han identificat nous efectes indesitjats del clopidogrel. S'han descrit un cas de nefropatia membranosa (en un pacient que havia pres ticlopidina anteriorment),⁷ dos d'artritis aguda⁸ i dos d'agèusia reversible⁹ en pacients tractats amb clopidogrel.

Com els altres antiagregants, el clopidogrel està contraindicat en cas d'hemorràgia activa i cal tenir precaució quan s'administra a pacients tractats amb fàrmacs que poden augmentar el risc de sagnat, com AINE, heparina, AAS o anticoagulants orals. A concentracions elevades, pot inhibir el citocrom CYP2C9 i pot disminuir la metabolització i augmentar la toxicitat de diversos fàrmacs com fenitoïna, tolbutamida, torasemida i anticoagulants orals.

Conclusió

En la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars, el clopidogrel es considera una

alternativa en els pacients que no toleren l'AAS. Tot i que és un anàleg de la ticlopidina, les dades disponibles suggereixen que s'associa a un risc menor de neutropènia que la ticlopidina. No obstant, recentment s'han descrit casos de púrpura trombòtica trombocitopènica i altres efectes que no eren coneguts. Per tant, cal estar alerta a la possibilitat d'aparició d'efectes adversos rars que no s'han pogut detectar en els assaigs clínics i notificar-los al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
2. Harker LA, Boissel J-P, Pilgrim AJ, Gent M, on behalf of the CAPRIE Steering Committee and Investigators. *Drug Safety* 1999; 21: 325-35.
3. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, *et al.* *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7.
4. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Bendror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
5. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ for the EPISTENT Investigators. *JAMA* 1999; 281: 806-10.
6. Moy B, Wang JC, Raffel GD, Marcoux P. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1370-2.
7. Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. *Lancet* 1999; 354: 1443-4.
8. Garg A, Radvan J, Hopkinson N. *Br Med J* 2000; 320: 483.
9. Golka K, Roth E, Huber J, Schmitt K. *Lancet* 2000; 355: 465-6.

Efectes adversos sistèmics dels corticoides inhalats

Els corticoides per via inhalatòria es consideren d'elecció en el tractament de fons de l'asma persistent. Per via inhalatòria produeixen menys efectes sistèmics que per via oral. No obstant, no n'estan desprovistos, perquè part del fàrmac pot passar a la circulació sistèmica, ja sigui per absorció gastrointestinal del que queda a la faringe, o bé per absorció de la porció inhalada als pulmons.

Supressió suprarenal

En nombrosos estudis s'ha avaluat l'efecte dels corticoides inhalats sobre l'eix hipotàlem-hipòfiso-suprarenal. Malgrat les diferències en el disseny dels estudis i en la sensibilitat de les proves, els resultats suggereixen que tots els corticoides inhalats poden produir supressió, la magnitud de

la qual depèn de la dosi, el dispositiu inhalador (el qual condiciona la biodisponibilitat) i la potència del corticoide.¹ Tot i que algun estudi suggereix que la beclometasona causa més supressió suprarenal que dosis equivalents de budesònida o fluticasona,² una metaanàlisi recent de 27 assaigs clínics amb corticoides inhalats suggereix que el risc d'efectes sistèmics es relaciona amb la dosi.³ La fluticasona té més activitat sistèmica de supressió suprarenal, la qual s'observa amb dosis de més de 800 µg al dia, mentre que amb beclometasona, budesònida o triamcinolona, apareix amb dosis de més de 1500 µg al dia. No obstant, es desconeix la rellevància clínica d'aquestes diferències perquè poden haver estat influïdes per altres factors com l'ús previ de corticoides per via oral o la durada del tractament.

Efectes sobre el metabolisme ossi

Tots els corticoides inhalats poden alterar els marcadors bioquímics del metabolisme ossi en més o menys grau, però de moment la significació clínica d'aquests canvis a curt i a llarg termini és difícil d'interpretar. Sovint, els pacients de més risc, com dones postmenopàusiques, han estat exclosos dels assaigs clínics, i en conseqüència no s'hi coneixen els riscos. Un recent estudi transversal en 196 pacients asmàtics d'entre 20 i 40 anys (la majoria dones) ha mostrat que l'ús prolongat (durada mitjana de 6 anys) de corticoides inhalats a dosis altes s'associa a una disminució de la densitat mineral òssia a la columna lumbar i al fèmur proximal.⁴ No obstant, es desconeixen les implicacions clíniques d'aquestes troballes i de moment no s'ha demostrat que l'ús de corticoides inhalats augmenti el risc de fractures.

Efectes sobre el creixement en nens

S'han estudiat els efectes dels corticoides sobre el creixement dels nens amb asma. Els estudis són difícils d'interpretar, perquè la mateixa asma crònica s'ha relacionat amb un creixement prepuberal menor i un retard de la pubertat, i això en dificulta la interpretació. Està clar no obstant que els corticoides per via oral poden retardar més el creixement, i fins i tot, repercutir negativament en la talla final si se n'administren dosis elevades durant períodes prolongats.⁵

Els estudis a **curt termini** (fins a 6 mesos de durada) han mostrat que l'administració de corticoides inhalats a dosis > 400 µg al dia produeix una supressió del creixement de menor magnitud que la prednisolona per via oral, a dosis de 2,5-5 mg al dia.³

Els riscos a **mig termini** (prop d'un any) van ser avaluats en una metaanàlisi de 12 assaigs clínics amb beclometasona, que va concloure que, a dosis de fins a 800 µg al dia, no retardava el creixement.⁵ No obstant, en assaigs més recents en nens amb asma lleu-moderada, l'administració de 400 µg al dia durant 7 mesos a 1 any alentia el creixement d'1 a 1,5 cm per any, comparat amb salmeterol,^{6,7} teofil·lina⁸ o placebo.⁹ En nens asmàtics tractats amb budesònida (400-600 µg al dia) durant 2 a 7 anys, no s'hi han observat diferències en el creixement respecte als no tractats amb corticoides.^{10,11} En assaigs clínics d'un any de durada, la fluticasona (fins a 200 µg al dia) no s'ha associat a efectes significatius sobre el creixement.¹² Tot i que no hi ha estudis a mig o llarg termini amb dosis més altes de fluticasona, s'han publicat casos d'alentiment del creixement en nens que rebien dosis de 1000 µg al dia o més.¹³

Hi ha menys informació sobre els efectes a **llarg termini**. Diversos estudis suggereixen que els nens asmàtics tractats amb corticoides inhalats assoleixen una talla adulta (ajustada segons la talla dels pares) similar a la dels no tractats.¹⁴⁻¹⁶ Tanmateix, un comitè de l'FDA, després de revisar-los, va proposar incloure a la fitxa tècnica dels corticoides inhalats l'avertència que a les dosis recomanades es poden associar a un retard del creixement. Tot i així, en la majoria de nens amb asma moderada, les dosis baixes de corticoides inhalats (< 400 µg al dia) produeixen una bona resposta i efectes sistèmics mínims.

Efectes oculars

L'ús de corticoides per via oral i tòpica oftàlmica s'associa amb un augment del risc de cataracta subcapsular posterior. Un estudi epidemiològic recent ha mostrat que els corticoides inhalats augmenten el risc de cataracta subcapsular posterior i nuclear, sobretot a dosis elevades (més de 1000 µg al dia de beclometasona).¹⁷ Una revisió recent suggereix que també poden augmentar el risc d'hipertensió ocular i de glaucoma.²

Conclusió

Els corticoides inhalats són d'elecció en el tractament de l'asma persistent, perquè tenen una relació benefici-risc favorable. Tot i que poden produir efectes adversos sistèmics relacionats amb la dosi, el risc és molt més baix que quan s'administren per via oral. Les dosis altes de corticoides inhalats augmenten el risc de supressió suprarenal i cataracta subcapsular posterior i disminueixen la densitat òssia, però fins ara no s'ha demostrat que el seu ús prolongat s'associï a un risc d'osteoporosi i de fractures. En nens, les dosis altes de corticoi-

des inhalats durant 6 mesos a un any poden frenar el creixement; les escasses dades disponibles a llarg termini mostren que amb les dosis necessàries per tractar l'asma en la majoria de nens, no tenen efecte sobre la talla final, de manera que si produeixen un retard del creixement, aquest és molt limitat. Malgrat això, les dosis baixes de corticoides inhalats són segures i, per tant, es recomana administrar la dosi mínima necessària per tractar la malaltia que s'associï amb una bona resposta i qualitat de vida, i vigilar el ritme de creixement dels nens tractats amb corticoides inhalats.

Bibliografia

1. Pedersen S, O'Byrne P. *Allergy* 1997; 52(suppl 39): 1-34.
2. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. *Eur Resp J* 1999; 13: 87-94.
3. Lipworth BJ. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
4. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, et al. *Lancet* 2000; 355: 1399-403.
5. Allen DB, Mullen M, Mullen B. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-76.
6. Simons FER. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-65.
7. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. *Am J Crit Care Med* 1997; 156: 688-95.
8. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.
9. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-9.
10. Merkus PJ, van Essen Zandvliet EE, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. *Pediatrics* 1993; 91: 1221-6.
11. Agertoft L, Pedersen S. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
12. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, et al. *J Pediatr* 1998; 132: 472-7.
13. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. *Lancet* 1996; 348: 27-30.
14. Balfour-Lynn L. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-55.
15. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-74.
16. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju VL. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 369-75.
17. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.600 ptes. (15,63€); estranger 18 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.