

También en este número:

Efectos adversos sistémicos de los corticoides inhalados

pág. 14

Perfil de toxicidad del clopidogrel

En pacientes que han sufrido un acontecimiento coronario o un accidente vascular cerebral (AVC) los antiagregantes plaquetarios reducen la morbimortalidad cardiovascular. El ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 325 mg al día) se considera de elección. Hasta hace poco, la ticlopidina se consideraba una alternativa para la prevención secundaria del ictus isquémico en los pacientes en los que el AAS estuviera contraindicado. El clopidogrel (Iscover®, Plavix®) es un nuevo antiagregante plaquetario de estructura y mecanismo de acción similares a la ticlopidina. Dado que la ticlopidina puede producir toxicidad hematológica, como neutropenia grave y púrpura trombótica trombocitopénica, el clopidogrel se está usando en lugar de ésta para la prevención secundaria de los acontecimientos cardiovasculares.

Ticlopidina y clopidogrel inhiben de manera selectiva e irreversible la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor de la superficie de las plaquetas e inhiben la agregación plaquetaria. Al igual que el AAS y la ticlopidina, el clopidogrel alarga el tiempo de sangría y deben transcurrir 7 a 10 días para que se recupere la función plaquetaria.

Eficacia

Los datos sobre la eficacia del clopidogrel provienen del ensayo CAPRIE, en el que se compararon clopidogrel (75 mg al día) con AAS (325 mg al día) en la reducción del riesgo de AVC isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular en 19.185

pacientes con antecedente de infarto o de ictus, o con claudicación intermitente.¹ Después de 1 a 3 años de seguimiento, los pacientes tratados con clopidogrel presentaron un riesgo anual combinado de 5,32% de infarto de miocardio, AVC isquémico o muerte vascular, comparado con 5,83% con AAS. A pesar de estos resultados globales ligeramente favorables al clopidogrel, un análisis de subgrupos mostró que los únicos pacientes en los que el beneficio de clopidogrel podría ser superior al del AAS son los que tienen arteriopatía periférica, pero no los que habían sufrido un infarto de miocardio o un AVC. Además, no hubo diferencias significativas en la mortalidad.

Toxicidad

Las reacciones adversas del clopidogrel observadas en ensayos clínicos fueron erupción cutánea (6%), diarrea (5%), dolor abdominal (6%), dispepsia (5%), hemorragia gastrointestinal (2%) y hemorragia intracraneal (0,3%). En comparación con el AAS, la erupción cutánea fue más frecuente con clopidogrel, mientras que la frecuencia de hemorragia gastrointestinal fue ligeramente inferior. La incidencia de **neutropenia** grave con clopidogrel (0,05%) fue similar a la asociada al AAS (0,04%) y menor que la observada con ticlopidina en otro ensayo (0,8%).²

Recientemente se han descrito 11 casos de **púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)** en pacientes tratados con clopidogrel.³ La PTT es una

enfermedad rara pero grave, con una letalidad de un 10-20%, que se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre y alteraciones neurológicas (convulsiones, cambios de conducta, paresia, afasia y alteración de la conciencia) y renales (insuficiencia renal aguda). Se han implicado diversos fármacos, como penicilina, antineoplásicos y contraceptivos orales. La ticlopidina también se ha asociado a un riesgo de PTT potencialmente mortal, con una incidencia de alrededor de 0,02% de los pacientes tratados.^{4,5} Aunque el mecanismo no es conocido, se ha sugerido que se produciría una reacción inmunológica contra la proteasa que degrada el factor de von Willebrand. Los casos recientemente atribuidos a clopidogrel aparecieron en los primeros 14 días de tratamiento; un paciente murió y los otros 10 respondieron al tratamiento con plasmaféresis.³ También se ha publicado un caso de **síndrome hemolítico urémico**, cuadro relacionado con la PTT, en un paciente tratado con clopidogrel que previamente había recibido ticlopidina.⁶

Recientemente se han identificado nuevos efectos indeseados del clopidogrel. Se han descrito un caso de nefropatía membranosa (en un paciente que anteriormente había tomado ticlopidina),⁷ dos de artritis aguda⁸ y dos de ageusia reversible⁹ en pacientes tratados con clopidogrel.

Al igual que los demás antiagregantes, el clopidogrel está contraindicado en caso de hemorragia activa y hay que tener precaución cuando se administra a pacientes tratados con fármacos que pueden aumentar el riesgo de sangrado, como AINE, heparina, AAS o anticoagulantes orales. A concentraciones elevadas puede inhibir el citocromo CYP2C9 y puede disminuir la velocidad de metabolización y aumentar la toxicidad de varios fármacos como fenitoína, tolbutamida, torasemida y anticoagulantes orales.

Conclusión

En la prevención secundaria de los acontecimientos cardiovasculares el clopidogrel se considera una alternativa en los pacientes que no toleran el AAS. Aunque es un análogo de la ticlopidina, los datos disponibles sugieren que se asocia a un riesgo menor de neutropenia que la ticlopidina. No obstante, recientemente se han descrito casos de púrpura trombótica trombocitopénica y otros efectos que no eran conocidos. Por tanto, hay que estar alerta a la posibilidad de aparición de efectos adversos raros que no se han podido detectar en los ensayos clínicos, y notificarlos al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

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.

Efectos adversos sistémicos de los corticoides inhalados

Los corticoides por vía inhalatoria se consideran de elección en el tratamiento de fondo del asma persistente. Por vía inhalatoria producen menos efectos sistémicos que por vía oral. No obstante, no están desprovistos de estos efectos, porque parte del fármaco puede pasar a la circulación sistémica, ya sea por absorción gastrointestinal de lo que queda en la faringe, o bien por absorción de la porción inhalada a los pulmones.

Supresión suprarrenal

En numerosos estudios se ha evaluado el efecto de los corticoides inhalados sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios y en la sensibilidad de las pruebas, los resultados sugieren que todos los corticoides inhalados pueden producir supre-

sión, cuya magnitud depende de la dosis, el dispositivo de inhalación (que condiciona la biodisponibilidad) y la potencia del corticoide.¹ Aunque algún estudio sugiere que la beclometasona causa mayor supresión suprarrenal que dosis equivalentes de budesónida o de fluticasona,² un metanálisis reciente de 27 ensayos clínicos con corticoides inhalados sugiere que el riesgo de efectos sistémicos se relaciona con la dosis.³ La fluticasona tiene una mayor actividad sistémica de supresión suprarrenal, que se observa con dosis mayores de 800 µg al día, mientras que, con beclometasona, budesónida o triamcinolona, aparece con dosis mayores de 1500 µg al día. No obstante, se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias porque pueden haber estado influidas por otros factores como la dosis, el uso previo de corticoides por vía oral o la duración del tratamiento.

Efectos sobre el metabolismo óseo

Todos los corticoides inhalados pueden alterar los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en mayor o menor grado, pero de momento la significación clínica de estos cambios a corto y a largo plazo es difícil de interpretar. A menudo, los pacientes de mayor riesgo, como mujeres postmenopáusicas, no han sido incluidos en los ensayos clínicos, y en consecuencia no se conocen los riesgos en estos subgrupos. Un reciente estudio transversal en 196 pacientes asmáticos de entre 20 y 40 años (la mayoría mujeres) ha mostrado que el uso prolongado (6 años) de corticoides inhalados a dosis altas se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y el fémur proximal.⁴ Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos y de momento no se ha demostrado que el uso de corticoides inhalados aumente el riesgo de fracturas.

Efectos sobre el crecimiento en niños

Se han estudiado los efectos de los corticoides sobre el crecimiento de niños con asma. Los estudios son difíciles de interpretar, porque la propia asma crónica se ha relacionado con un crecimiento prepuberal menor y un retraso de la pubertad, y ello dificulta su interpretación. Está claro no obstante que los corticoides por vía oral pueden retrasar más el crecimiento e, incluso, repercutir negativamente en la talla final si se administran dosis elevadas durante períodos prolongados.⁵

Los estudios a **corto plazo** (hasta 6 meses de duración) han mostrado que la administración de corticoides inhalados a dosis > 400 µg al día pro-

duce una supresión del crecimiento de menor magnitud que la prednisolona por vía oral, a dosis de 2,5-5 mg al día.³

Los riesgos a **medio plazo** (alrededor de un año) fueron evaluados en un metanálisis de 12 ensayos clínicos con beclometasona, que concluyó que, a dosis de hasta 800 µg al día, no retrasa el crecimiento.⁵ Sin embargo, en ensayos más recientes en niños con asma leve-moderada, la administración de 400 µg al día durante 7 meses a un año retrasó el crecimiento de 1 a 1,5 cm por año, comparado con salmeterol,^{6,7} teofilina⁸ o placebo.⁹ En niños asmáticos tratados con budesónida (400-600 µg al día) durante 2 a 7 años, no se observaron diferencias en el crecimiento respecto a los no tratados con corticoides.^{10,11} En ensayos clínicos de un año de duración, la fluticasona (hasta 200 µg al día) no se ha asociado a efectos significativos sobre el crecimiento.¹² Aunque no hay estudios a medio o largo plazo con dosis más elevadas de fluticasona, se han publicado casos de retraso del crecimiento en niños que recibían dosis de 1000 µg al día o más.¹³

Hay menos información sobre los efectos a **largo plazo**. Diversos estudios sugieren que los niños asmáticos tratados con corticoides inhalados consiguen una talla adulta (ajustada según la talla de los padres) similar a la de los no tratados.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, un comité de la FDA, después de revisarlos, propuso incluir en la ficha técnica de los corticoides inhalados la advertencia de que a las dosis recomendadas se pueden asociar a un retraso del crecimiento. Aun así, en la mayoría de niños con asma moderada, las dosis bajas de corticoides inhalados (< 400 µg al día) producen una buena respuesta y efectos sistémicos mínimos.

Efectos oculares

El uso de corticoides por vía oral y tópica oftálmica se asocia a un aumento del riesgo de catarata subcapsular posterior. Un estudio epidemiológico reciente ha mostrado que los corticoides inhalados aumentan el riesgo de catarata subcapsular posterior y nuclear, sobre todo a dosis elevadas (mayores de 1000 µg al día de beclometasona).¹⁷ Una revisión reciente sugiere que también pueden aumentar el riesgo de hipertensión ocular y de glaucoma.²

Conclusión

Los corticoides inhalados son de elección en el tratamiento del asma persistente, porque tienen una relación beneficio-riesgo favorable. Aunque pueden producir efectos adversos sistémicos

relacionados con la dosis, el riesgo es mucho menor que cuando se administran por vía oral. Las dosis altas de corticoides inhalados aumentan el riesgo de supresión suprarrenal y catarata subcapsular posterior y disminuyen la densidad ósea, pero hasta ahora no se ha demostrado que su uso prolongado incremente el riesgo de osteoporosis y de fracturas. En niños, las dosis altas de corticoides inhalados durante 6 meses a un año pueden frenar el crecimiento; los escasos datos disponibles a largo plazo muestran que con las dosis necesarias para tratar el asma en la mayoría de niños, no tienen efecto sobre la talla final, de manera que si producen un retraso del crecimiento, éste debe ser muy limitado. A pesar de ello, las dosis bajas de corticoides inhalados son seguras y, por lo tanto, se recomienda administrar la dosis mínima necesaria para tratar la enfermedad que se asocie a una buena respuesta y calidad de vida, y vigilar el ritmo de crecimiento de los niños tratados con corticoides inhalados.

Bibliografía

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. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité 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 es independente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 2.600 ptas. (15,63€); extranjero 18 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (envíenos la fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a l'Institut Català de Farmacologia.