

FARMACOVIGILANCIA

MARÍA GÁMEZ

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Clopidogrel: púrpura trombótica trombocitopénica

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario que inhibe de forma irreversible y selectiva la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor en la superficie de las plaquetas. Está indicado para la prevención secundaria de los accidentes cardiovasculares en pacientes intolerantes al ácido acetilsalicílico (AAS). Es un principio activo que está sustituyendo a la ticlopidina en la prevención secundaria del accidente coronario o accidente vascular cerebral (AVC), debido a que ésta produce toxicidad hematológica como neutropenia grave y púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

El clopidogrel y la ticlopidina son derivados de las dienopiridinas, poseen analogía estructural y presentan eficacia similar. Por ello, los efectos adversos podrían ser similares, aunque no tienen metabolitos comunes.

El clopidogrel está contraindicado en pacientes con hemorragia activa y debe usarse con precaución en aquellos pacientes que están tratados concomitantemente con fármacos que aumentan el riesgo de sangrado (antiinflamatorios no esteroídicos, AAS, heparina, anticoagulantes orales).

A concentraciones elevadas, puede disminuir el metabolismo y aumentar la toxicidad de fármacos como fenitoína, tolbutamida, torasemida y anticoagulantes orales.

Las reacciones adversas del clopidogrel descritas en los ensayos clínicos fueron erupción cutánea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal y hemorragia intracraneal. La incidencia de neutropenia grave fue similar a la incidencia con AAS y menor a la observada con ticlopidina. Pero recientemente se han descrito 11 casos de PTT en pacientes en tratamiento con clopidogrel.

La PTT es una enfermedad infrecuente pero grave, que presenta una mortalidad del 10-20%. Las características de la PTT son trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre, alteraciones neurológicas (convulsiones, cambios conductuales, paresia, afasia y alteración de la consciencia) y alteraciones renales (insuficiencia renal aguda). El origen es desconocido, pero se podría relacionar con una reacción inmunológica contra la proteasa que degrada el factor de Von Willebrand. La proteólisis de este factor está relacionada con las plaquetas, especialmente con las de la microcirculación del cerebro, riñones, corazón, páncreas y glándulas renales.

La estimulación antigénica puede tener un origen idiopático, pero otras veces se relaciona, de forma casual o causal, con enfermedades (alteraciones del tejido conectivo, cáncer metastásico, alteraciones mieloproliferativas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis, infección por citomegalovirus, trasplantes y pancreatitis) y con fármacos (daunorrubicina, mitomicina, rifampicina, penicilina, quinolonas, sulfamidas, quinina, aciclovir, valaciclovir, ciclosporina, penicilamina, simvastatina, risperidona y ticlopidina).

La aparición de la PTT en los pacientes tratados con clopidogrel sucedió a los 14 días de tomar el fármaco en 10 de los 11 casos, pero generalmente suele aparecer a los meses e incluso años de tratamiento. Hay que destacar que 2 pacientes de los 11 casos descritos habían iniciado tratamiento hipolipemiente con atorvastatina o simvastatina durante las 3 semanas previas a la aparición de la PTT. Otro paciente estaba en tratamiento farmacológico con ciclosporina; otro era un trasplantado renal (en proceso de rechazo), y otro presentaba un caso recurrente de PTT después de estar en tratamiento farmacológico con atorvastatina durante 14 días.

Con el objetivo de poder relacionar si el clopidogrel produce PTT, se recomienda al personal sanitario monitorizar e informar al paciente del riesgo potencial de este principio activo. Ante la sospecha de PTT, se debe evaluar inmediatamente el caso, y si se confirma, se recomienda la transfusión de plasma. Finalmente, se hace un llamamiento a las autoridades sanitarias, a los profesionales de la salud y a los fabricantes del clopidogrel para que trabajen juntos y establezcan nuevos criterios de diagnóstico, con vistas a optimizar la relación entre casos que presentan PTT y número de pacientes que toman el fármaco, y así poder relacionar el efecto causal entre clopidogrel y PTT.

Clopidogrel: púrpura trombótica trombocitopénica

Vía de administración

Oral

Dosis

Terapéutica

Patogénesis de la PTT

Asociada a clopidogrel (¿casual o causal?)

Efecto observado

- Trombocitopenia
- Anemia hemolítica microangiopática
- Fiebre
- Alteraciones neurológicas
- Alteraciones renales

Recomendaciones

- Monitorizar e informar al paciente

Bibliografía general

Bennet CL et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000, 342: 1773-1777.

- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
- Graeme JH. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Lancet* 2000; 356: 269-270.
- Micromedex. Englewood: Micromedex Healthcare Series. Vol. 106.
- Perfil de toxicidad del clopidogrel. *Butlletí Groc* (Fundació Institut Català de Farmacología) 2000; 13: 13-14.

Fenilpropanolamina: hemorragia cerebral

La fenilpropanolamina (FNP) es un agente simpaticomimético indicado para el tratamiento sintomático de procesos gripales y catarrales como descongestionante nasal.

En Estados Unidos está indicado para el tratamiento sintomático de procesos gripales y para la obesidad.

La estadounidense FDA ha publicado la retirada de los fármacos comercializados que contienen la FNP como principio activo. Esta decisión se ha tomado tras la publicación de los resultados de un estudio epidemiológico (caso-control) en el que aparece un incremento del riesgo de hemorragia cerebral en mujeres jóvenes que lo tomaban como tratamiento para la obesidad. En menor medida, el estudio sugiere un incremento del riesgo asociado al uso de la FNP como descongestionante nasal. En términos relativos, el riesgo es menor a un caso por cada 100.000 mujeres expuestas. En varones no se ha observado este incremento de

riesgo, probablemente porque no utilizan la FNP como supresor del apetito.

La acción de la FNP podría estar ligada al efecto vasoconstrictor que posee, aumentando la presión arterial en pacientes en tratamiento con dosis elevadas o en aquellos más susceptibles.

Este comunicado ha creado una gran alarma social en nuestro país, porque existen medicamentos que contienen FNP, pero no existe ninguna especialidad farmacéutica que contenga este principio activo como supresor del apetito. Tampoco la legislación vigente permite ninguna preparación magistral, pero sí que existen especialidades que la contienen para el tratamiento sintomático de procesos gripales como descongestionante nasal. Las dosis de FNP que se pueden encontrar en estas especialidades farmacéuticas oscilan entre los 6,25 y los 50 mg, y los intervalos de dosificación oscilan entre las 6 y las 12 horas. En las especialidades que contienen dosis más elevadas el intervalo de dosificación es mayor. Pero debemos tener en cuenta que 4 comprimidos al día de cualquier especialidad farmacéutica, en términos generales, representarían 100 mg de FNP.

Hasta el momento no se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia ningún caso de hemorragia cerebral.

La Agencia Española del Medicamento (AEM) ha evaluado los posibles riesgos potenciales que puede producir la FNP y, en consecuencia, ha determinado limitar su dosis diaria a 100 mg, para incrementar el margen de seguridad y actualizar las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas.

En espera de nueva información, la AEM recomienda que los profesionales sanitarios, cuando prescriban FNP, tengan en cuenta que los medicamentos que contienen este principio activo u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefrina) están contraindicados en pacientes con hipertensión arterial, hipertiroidismo, enfermedad coronaria y los tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa. Debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes, porque se podría agravar su patología.

Si se sospechara de cualquier tipo de reacción adversa, el profesional sanitario debería comunicarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia. □

Fenilpropanolamina: hemorragia cerebral

Vía de administración

Oral

Indicación

Supresor del apetito

Factores de riesgo

- Mujeres jóvenes
- Dosis elevadas
- Individuos susceptibles

Efecto adverso

Aumento de la presión arterial

Recomendaciones

- Limitar la dosis diaria a 100 mg
- No ingerir más de 4 comprimidos diarios de las especialidades farmacéuticas comercializadas para procesos catarrales
- Cuando se prescriba el fármaco tener en cuenta los pacientes de riesgo
- Actualizar las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas

Bibliografía general

- Avance informativo del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona: enero 2001.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
- Comunicado de la Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: diciembre 2000.
- Micromedex. Englewood: Micromedex Healthcare Series. Vol. 106.