

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2011.11.004.

Héctor García-Pardo*, Ana Revilla, Teresa Sevilla, Javier López, Carlos Ortiz y José A. San Román

Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: hgarciapardo@hotmail.com (H. García-Pardo).

On-line el 9 de febrero de 2012

BIBLIOGRAFÍA

- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis: the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
- Carnero-Alcazar M, Maroto LC, Cobiella J, Rodríguez JE. Transapical aortic valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:252-3.
- Santos M, Thiene G, Sievers HH, Basso C. *Candida* endocarditis complicating transapical aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2011;32:2265.
- Gotzmann M, Mügge A. Fatal prosthetic valve endocarditis of the CoreValve ReValving System. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:715-7.
- Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. Device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:69-76.
- Thyregod HG, Lund JT, Engström T, Steinbrüchel DA. Transcatheter aortic valve prosthesis surgically replaced 4 months after implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:494-6.

doi:10.1016/j.recesp.2011.11.004

Abordaje de una reacción de hipersensibilidad a tienopiridinas: fiebre y hepatitis inducidas por prasugrel resueltas tras su sustitución por clopidogrel

Management of a Hypersensitivity Reaction to Thienopyridines: Prasugrel-Induced Fever and Hepatitis Resolved After Switching to Clopidogrel

Sra. Editora:

Aproximadamente el 1% de los pacientes en tratamiento con clopidogrel sufren reacciones de hipersensibilidad de tipo I o IV consistentes, por lo general, en exantema cutáneo o alteraciones hematológicas (trombocitopenia y neutropenia)¹. Más excepcionalmente, se han comunicado casos de toxicidad hepática y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica^{2,3}. Recientemente se ha propuesto que la sustitución de este fármaco por prasugrel, una nueva tienopiridina de tercera generación⁴, es una alternativa en situaciones en las que no se pueda interrumpir el tratamiento antiagregante y resulte imposible, por lo tanto, la aplicación de protocolos de desensibilización^{1,5}. En nuestro conocimiento, la literatura no recoge ninguna descripción del proceso inverso, en el que se obtenga la resolución de una reacción grave de hipersensibilidad inducida por prasugrel tras su interrupción y el inicio de tratamiento con clopidogrel.

Una mujer de 40 años, con antecedentes de hábito tabáquico, consultó en otro centro por dolor precordial opresivo. Tras obtener un resultado positivo en la prueba de detección de isquemia, se realizó una coronariografía, que demostró lesiones severas en la arteria descendente anterior y rama diagonal; se procedió a su revascularización mediante el implante de *stent* directo, con buen resultado angiográfico inicial. En ese momento se inició tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (100 mg/día) y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg). A las pocas horas del procedimiento, en la paciente se desarrolló un edema agudo de pulmón con supradesnivelación del segmento ST en derivaciones anteroseptales. Una nueva coronariografía urgente reveló la trombosis completa aguda del *stent* situado en la arteria descendente anterior, por lo que se realizó una nueva angioplastia en el *stent*, se sustituyó el clopidogrel por prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg/día) y se agregó abciximab. La situación de *shock* cardiogénico precisó de intubación orotraqueal y ventilación mecánica, así como de soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos y balón intraaórtico de contrapulsación. Se

procedió después al traslado de la paciente a nuestro centro. A su ingreso presentaba una temperatura de 38,1 °C, presión arterial de 120/60 mmHg y frecuencia cardiaca de 65 lpm, en tanto que en la analítica destacaban: leucocitos, $7,23 \times 10^9/l$ (eosinófilos, 2,4%); aspartato aminotransferasa, 208 UI/l; alanina aminotransferasa, 93 UI/l; gammaglutamil transpeptidasa, 240 UI/l, y fosfatasa alcalina, 170 UI/l. Además de los fármacos vasoactivos y los antiagregantes, su tratamiento incluía ranitidina, heparina sódica, furosemida y eplerenona. Tras iniciar la perfusión de levosimendán, la situación hemodinámica de la paciente fue estabilizándose progresivamente, lo que permitió su extubación y la retirada de los fármacos vasoactivos y el balón intraaórtico de contrapulsación, al tiempo que mejoró transitoriamente el perfil hepático. Sin embargo, y a pesar del inicio de antibioterapia empírica con meropenem y linezolid, la fiebre persistió los días siguientes, con mínimas oscilaciones diarias de la temperatura (< 1 °C) y remisión transitoria con antitérmicos. Los estudios microbiológicos, que incluyeron hemocultivos seriados, urocultivos y cultivos de aspirado endotraqueal, serologías para virus hepatotropos y de la inmunodeficiencia humana, antigenemia de citomegalovirus e intradermorreacción de Mantoux, fueron estériles o negativos, así como el perfil completo de autoinmunidad. La fiebre tampoco cedió tras el recambio de los catéteres venosos y arteriales o la suspensión de diversos fármacos (ranitidina, heparina y eplerenona). Al cabo de 12 días, la paciente comenzó con aumento en el número de deposiciones (6-8 diarias), sin productos patológicos y con estudio etiológico (coprocultivo y detección de toxina de *Clostridium difficile*), igualmente negativo. Tanto el recuento leucocitario como los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) se mantuvieron en todo momento dentro de límites normales, si bien persistió la alteración progresiva del perfil hepático (día 23 de ingreso: aspartato aminotransferasa, 115 UI/l; alanina aminotransferasa, 155 UI/l; gammaglutamil transpeptidasa, 723 UI/l) y apareció eosinofilia relativa (día 19: eosinófilos, 9,7%). La ecografía abdominal no reveló alteraciones hepáticas o de la vía biliar. Finalmente, y sospechando una reacción de hipersensibilidad mediada por fármacos, se decidió suspender prasugrel e iniciar clopidogrel, sin introducir otros cambios terapéuticos. En las primeras 24 h desde dicha modificación, se produjo la remisión de la fiebre y de la diarrea, con progresiva normalización de la bioquímica hepática y de la fórmula leucocitaria (figura). Al cabo de 7 días, la paciente presentó un segundo episodio de bajo gasto cardiaco que requirió la administración de fármacos vasoactivos y no se acompañó de

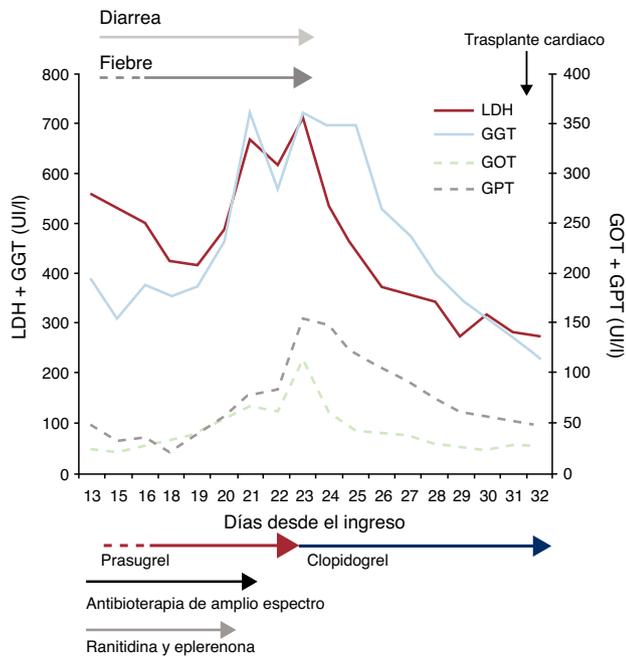


Figura. Evolución clínica y analítica durante el ingreso. GGT: gammaglutamil transpeptidasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

nuevas alteraciones analíticas o térmicas. El hallazgo de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 5-10%, sin posibilidad de revascularización, motivó su inclusión en lista de trasplante cardíaco, procedimiento que se realizó el día 32 de ingreso, sin que reaparecieran los síntomas en el seguimiento posterior. Procedimos a comunicar el caso al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

Si bien la aparición de reacciones graves de hipersensibilidad inducidas por clopidogrel se ha descrito en la literatura^{2,3,5}, no hemos localizado ningún caso en que el prasugrel fuera el fármaco implicado (búsqueda en MEDLINE con los términos MeSH [Medical Subjects Headings] «prasugrel» y «fever» o «hepatitis» o «allergy» o «eosinophilia»). La persistencia en nuestra paciente de fiebre continua «en meseta», asociada a eosinofilia, diarrea y deterioro del perfil hepático a pesar de la normalización hemodinámica y en ausencia de leucocitosis o elevación de reactantes de fase aguda, motivó la sospecha de una reacción de hipersensibilidad³. Sin embargo, no observamos cambios en la curva térmica ni en el patrón analítico tras la retirada de diversos fármacos ocasionalmente vinculados a fenómenos de hipersensibilidad, como la ranitidina o la heparina. Por otra parte, la administración de furosemida continuó durante todo el ingreso, una vez que remitieron los síntomas, circunstancia que descarta razonablemente su contribución al cuadro descrito. Así, la exclusión de causas alternativas y la rápida resolución de las manifestaciones clínicas y analíticas tras la suspensión del prasugrel permiten establecer como «probable» su implicación etiológica según la escala de Maria y Victorino (16 puntos)⁶. No obstante, y por motivos éticos y de seguridad, no llevamos a cabo la reexposición al

fármaco, que habría constituido un criterio diagnóstico de hipersensibilidad más definitivo^{3,6}. A pesar de sus similitudes estructurales, aún no se ha documentado de manera concluyente la existencia de hipersensibilidad cruzada entre clopidogrel y prasugrel, aunque los pacientes con alergia a tienopiridinas fueron excluidos de los ensayos clínicos realizados con prasugrel¹. En definitiva, este caso ilustra la necesidad de incluir la reacción de hipersensibilidad a prasugrel en el diagnóstico diferencial de determinados escenarios clínicos (fiebre continua, eosinofilia, diarrea y hepatitis) e indica, por primera vez, que su sustitución por clopidogrel podría ser una opción segura en pacientes para quienes la continuación de la terapia antiagregante resulte imprescindible. De cualquier forma, la evidencia aportada por una comunicación aislada se debe asumir con toda cautela, ante la imposibilidad de establecer una recomendación firme al respecto, por lo que sería deseable la notificación de futuras experiencias en el manejo de reacciones de hipersensibilidad a las tienopiridinas.

FINANCIACIÓN

Mario Fernández Ruiz ha recibido una beca de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre. Francisco López Medrano ha recibido una beca de la Fundación Mutua Madrileña.

Mario Fernández-Ruiz^{a,*}, Amparo Carbonell-Porras^b, Ana García-Reyne^a y Francisco López-Medrano^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

^bUnidad Coronaria, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mario_fdezruiz@yahoo.es (M. Fernández-Ruiz).

On-line el 16 de febrero de 2012

BIBLIOGRAFÍA

- Lokhandwala J, Best PJ, Henry Y, Berger PB. Allergic reactions to clopidogrel and cross-reactivity to other agents. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:52-7.
- Ng JA, Goldberg N, Tafreshi MJ. Clopidogrel-induced hepatotoxicity and fever. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1023-6.
- López-Vicente J, Garfía C, López-Medrano F, Yela C. Toxicidad hepática y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por clopidogrel. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:323-4.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:60-76.
- Van Werkum JW, Braber TL, Verheggen PW, Van Der Have-Roefel SM. Prasugrel as alternative treatment strategy in a case with a hypersensitivity reaction to clopidogrel. *Platelets.* 2011;22:75-6.
- Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.

doi:10.1016/j.recresp.2011.11.011