

# R. A. M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 5 N°. 1

Abril 1.997

## Indice

- 1.- REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS CON TICLOPIDINA.  
ANALISIS DE LAS NOTIFICACIONES RECOGIDAS EN EL SEFV.
- 2.- PUBLICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS POR PROFESIONALES  
DE LA C.A.M. AÑO 1996.
- 3.- NOTA INFORMATIVA DE LA COMISION NACIONAL DE FARMACO-  
VIGILANCIA: TICLOPIDINA Y REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS

### 1.- REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS CON TICLOPIDINA.

La ticlopidina es un derivado de las tienopiridinas que inhibe la agregación plaquetaria inducida por la adenosin-difosfatasa (ADP) y otros agonistas, al parecer, por alterar la membrana plaquetaria e interferir con la interacción membrana-fibrinógeno mediante el bloqueo del receptor glucoproteico IIb/IIIa. La inhibición es dependiente del tiempo y de la dosis administrada. Dicho efecto se acompaña de un alargamiento del tiempo de hemorragia (Saltiel 1987).

La ticlopidina está disponible en España desde 1979 y desde 1987 es una especialidad de diagnóstico hospitalario, la pauta recomendada es 250 mg dos veces al día. Las

indicaciones para las que está autorizada son: 1.- prevención de las complicaciones trombóticas arteriales, después de haber sufrido un primer accidente cerebrovascular (ACV) de origen ateroesclerótico, accidente isquémico transitorio (AIT), amaurosis fugaz o ictus menor. 2.- prevención de los accidentes trombóticos, en especial coronarios, en pacientes portadores de una arteriopatía crónica ocluyente de los miembros inferiores en estadio de claudicación intermitente. 3.- trastornos plaquetarios en circulación extracorpórea o hemodiálisis. 4.- prevención de eventos trombóticos arteriales en pacientes diabéticos insulín-dependientes con riesgo de progresión de retinopatía inicial.

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.  
Fax: 397-53-53  
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

En España existen dos especialidades que contienen clorhidrato de ticlopidina con dos presentaciones cada una: Tiklid® (Sanofi Winthrop) con envases de 20 y 50 comprimidos de 250 mg, Ticlodone® (Berenguer Infale) con envases de 20 y 50 comprimidos de 250 mg.

Los datos de eficacia de ticlopidina se basan en ensayos clínicos realizados en pacientes con alto riesgo de trombosis arterial: pacientes con AIT o ACV reciente y pacientes con arteriopatías periféricas.

En el Canadian-American Ticlopidine Study (CATS), estudio doble ciego frente a placebo realizado en 1072 pacientes con ictus previo reciente, con un promedio de seguimiento de 24 meses, la ticlopidina administrada a una dosis de 250 mg cada 12 horas redujo la incidencia de ictus, infarto de miocardio o muerte de origen vascular en un 30,2% en relación al placebo (Gent 1989).

En el ensayo clínico Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS) se incluyeron 3069 pacientes con AIT o ictus menor con el fin de comparar la eficacia de ticlopidina, 500 mg al día, frente al ácido acetilsalicílico (AAS), 1300 mg al día, en la prevención secundaria de ACV o muerte. Para el parámetro combinado de muerte por cualquier causa y ACV a los 3 años la incidencia fue del 17% para la ticlopidina y del 19% para el AAS, con una reducción del riesgo relativo con ticlopidina del 12% (IC<sub>95%</sub>: -2 a -26) (Hass 1989).

Los principales ensayos clínicos realizados en pacientes con claudicación intermitente secundaria a una arteriopatía periférica demuestran que 500 mg al día de ticlopidina mejoran la tolerancia a la marcha durante períodos de tratamiento de 6 a 21 meses. En el Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS) se observó con ticlopidina, comparada con placebo, una reducción del 29,1% en la mortalidad asociada a enfermedad vascular de pacientes con claudicación intermitente, sobre todo a causa de su acentuado efecto sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica. También, la incidencia de infarto agudo de miocardio, ACV o AIT en pacientes con claudicación intermitente se redujo de manera significativa con la ticlopidina durante un período medio de 5,6 años (Janzon 1990).

Sin embargo, aparecen reacciones adversas en más del 50% de los pacientes tratados con ticlopidina. La mayoría, 30-40%, afectan el tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarrea.

La incidencia de neutropenia en los dos principales ensayos clínicos sobre eficacia de ticlopidina (CATS y TASS) fue: Neutropenia (definida en estos estudios como un recuento de neutrófilos inferior a 1200/mm<sup>3</sup>) apareció en 50 de los 2048 pacientes (2,4%) que recibieron ticlopidina. La neutropenia moderada (451-1200/mm<sup>3</sup>) se produjo en 33 pacientes (1,6%) de los 2048 tratados con ticlopidina; debieron suspender el tratamiento 11 pacientes, recuperándose a los pocos días, en los 22 restantes la neutropenia fue transitoria y no fue necesaria la suspensión del tratamiento. Una neutropenia severa y/o agranulocitosis

(definida como un nº de neutrófilos inferior a 450/mm<sup>3</sup>) ocurrió en 17 de 2048 pacientes (0,8%) tratados con ticlopidina. El comienzo de la neutropenia severa tuvo lugar entre la tercera semana y el tercer mes de iniciado el tratamiento.

Las reacciones adversas hematológicas asociadas al uso de ticlopidina registradas en la FDA desde su comercialización en octubre de 1991 hasta marzo de 1995 son las siguientes: 13 casos de anemia aplásica, 87 de agranulocitosis, 18 de pancitopenia, 45 de neutropenia, 25 de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y 21 de trombocitopenia. De los 188 casos, 36 (19%) fueron mortales. En la mayor parte de los casos las discrasias sanguíneas se normalizaron una vez suspendida la administración de ticlopidina, salvo en las PTT cuyo desarrollo fue fulminante y frecuentemente mortal. Los pacientes desarrollaron los síntomas después de un tiempo medio de 30-45 días tras el inicio de tratamiento con ticlopidina (Wysowski 1996).

A partir de una búsqueda de eventos adversos hematológicos registrados en todo el mundo hasta el final de 1994 y asociados con el empleo de ticlopidina, La Roche Global Pharmacoepidemiology señala que hay un total de 645 casos registrados de anemia aplásica, supresión de la médula ósea, pancitopenia y agranulocitosis, de los cuales 102 (16%) resultaron mortales (Barnett 1995).

#### Notificaciones recogidas en el SEFV.

En 1984 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios decide incluir el producto en la lista de especialidades de uso hospitalario al aparecer en la literatura médica los primeros casos de agranulocitosis y hepatopatía. En 1987 es reclasificada como especialidad de diagnóstico hospitalario y en 1990 se amplían las indicaciones incluyendo la prevención de las complicaciones trombóticas arteriales después de haber sufrido un primer ACV o AIT.

En la base de datos del Sistema Español de

**Tabla I. Notificación de reacciones adversas hematológicas.**

Reacción Adversa	Frecuencia n (%)	Desenlace Mortal n (%)
Agranulocitosis	40 (48'8)	4 (30'7)
Anemia aplásica	15 (18'3)	5 (38'5)
Leucopenia	7 (8'5)	1 (7'7)
Neutropenia	7 (8'5)	---
Púrpura*	5 (6'1)	---
Púrpura Trombótica	3 (3'7)	2 (15'4)
Trombocitopenia	2 (2'4)	1 (7'7)
Pancitopenia	2 (2'4)	---
Púrpura Trombocitopénica	1 (1'2)	---
<b>TOTAL</b>	<b>82 (100)</b>	<b>13 (100)</b>

\* Incluye las notificaciones con este diagnóstico y las que registran hemorragias sugestivas de un síndrome hemorrágico unido a una púrpura (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, metromenorragias, hemorragias conjuntivales o retinianas y bullas orales hemorrágicas).

Farmacovigilancia (FEDRA) están registradas hasta el 20-3-97 un total de 239 notificaciones de reacciones adversas en las que ticlopidina es uno de los fármacos sospechosos de haber producido la reacción. En 82 notificaciones (el 34,3% de las notificaciones de ticlopidina) se comunican reacciones adversas hematológicas. La distribución de las reacciones adversas de tipo hematológico se muestra en la **Tabla I**.

Se recuperaron sin secuelas 59 (71,5%) casos, el desenlace fue mortal en 13 (15,9%), al registrar la notificación no se había producido la recuperación en 6 (7,3%) y el desenlace es desconocido en 4 (4,9%). El mayor porcentaje de reacciones hematológicas mortales asociadas a ticlopidina se produjeron por anemia aplásica, agranulocitosis y púrpura trombótica trombocitopénica.

La mayoría de las notificaciones proceden de notificación espontánea: a través de tarjeta amarilla 52 casos (63,4%), de publicaciones médicas 7 (8,5%) y de la Industria Farmacéutica 5 (6,1%). De estudios en Fase IV (experimentales u observacionales) proceden 18 casos (22%).

**Agranulocitosis:** Hay 40 notificaciones de agranulocitosis asociadas a ticlopidina en FEDRA, lo que representa un 48,8% de las reacciones adversas hematológicas y un 16,7% del total de reacciones adversas.

La edad (media  $\pm$  DE) es de 64  $\pm$  10 años y 6 (15%) son mujeres. En el 50% de los casos el período de exposición, tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el comienzo de la reacción adversa, fue de 32 días (Rango: 14-120) y en más del 95% de los casos el tiempo fue inferior a 53 días.

El desenlace fue mortal en 4 casos (10%). La duración de las reacciones adversas no mortales en las que se había registrado las fechas de inicio y final de la reacción (n = 32), fue en el 50% de los casos de más de 9 días (Rango: 2-40).

**Anemia aplásica:** La media de edad de los 15 pacientes que presentaron anemia aplásica fue de 68 años  $\pm$  13 años, 7 mujeres y 8 hombres. El período de exposición fue menor de 48 días en el 50% de los casos (Rango: 24-71).

El desenlace fue mortal en 5 casos (33,3%). La duración de la anemia aplásica para las reacciones no mortales en las que se especificaron las fechas de inicio y final (n = 6) fue menor de 43,5 días en el 50% de los casos (Rango: 21-458), sólo un caso superó los 70 días de duración.

**Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):** Se han notificado tres casos de PTT, en dos el desenlace fue la muerte. Los casos con desenlace mortal se produjeron en dos varones de 68 y 73 años de edad y el período de exposición no superó los 30 días, 28 y 10 días respectivamente.

#### **Aproximación al cálculo de incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica.**

El número de envases prescritos de las distintas presentaciones de las dos especialidades que contienen

**Tabla II.- Incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica asociadas a Ticlopidina entre 1992-1996.**

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL
DDD/año	95	18.814	24.723	32.855	42.442	47.377	166.212
Nuevos tratamientos	---	18.720	5.909	8.132	9.586	4.936	47.283
<b>Agranulocitosis</b>							
V. absoluto	---	6	1	11	5	7	30
I/ años de Tto	---	3,2	0,4	3,3	1,1	1,5	1,8
I/Nuevos	---	3,2	1,7	13,5	5,2	14,2	6,34
<b>Aplasia</b>							
V. absoluto	---	5	3	2	0	3	13
I/ años de Tto	---	2,7	1,2	0,6	---	0,63	0,78
I/Nuevos	---	2,7	5,1	2,5	---	6,0	2,75

I/ Años de Tto= Valor absoluto del evento dividido entre la DDD/año por 10.000. I/Nuevos= Valor absoluto del evento dividido entre los Nuevos tratamientos por 10.000

ticlopidina se ha obtenido a partir de la base de especialidades farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo, esta información nos permite calcular los mg totales de ticlopidina prescritos cada año; al dividir los mg totales entre 365 días de tratamiento obtenemos los mg de ticlopidina prescritos cada día; si se administra en una pauta de 500 mg/día (DDD) obtenemos el número de DDD prescritas cada día del año. El tratamiento con ticlopidina es crónico, por lo tanto esta cifra se aproxima al número de pacientes tratados en un año. Las diferencias de consumo de un año a otro corresponderían al número de pacientes nuevos en tratamiento cada año. Estos datos deben interpretarse como una aproximación al consumo real de ticlopidina, ya que pueden no coincidir con el número de envases vendidos ni el de consumidos.

La evolución del consumo de ticlopidina en España desde 1991 hasta finales del año 1996, estimado según los criterios descritos en el párrafo anterior, se muestra en la **Tabla II**. Si consideramos toda la población española, como potencialmente expuesta, el consumo en 1996 es de 12 DDD por año/10.000 habitantes; sin embargo, la ticlopidina es un fármaco utilizado en subgrupos con edades altas, la edad del 90% de los pacientes en los que se han notificado reacciones adversas con ticlopidina es superior a 48 años, por lo que hemos calculado el consumo para la población española con edad mayor o igual de 50 años, asumiendo una población de 12.461.803 en 1996 según la proyección de población de ambos sexos a partir del censo de 1991 (Datos del INE). El consumo es de 38 DDD por año por 10.000 habitantes con edad igual o superior a 50 años.

En todos los casos de agranulocitosis y anemia aplásica notificados en FEDRA asociados a ticlopidina constaba al menos el año de inicio de la reacción, por lo que conocemos el número de casos cada año. De los 40 casos de agranulocitosis 30 se habían producido en los últimos 5 años y de igual forma 13 de los 15 casos de anemia aplásica. La incidencia de agranulocitosis desde 1992 oscila entre 0,4 a 3,3 por 10.000 DDD y año y la de anemia aplásica entre 0,6 y 2,7 por 10.000 DDD y año. Los datos de FEDRA, así como los de la literatura indican que los casos de anemia aplásica y de agranulocitosis se producen mayoritariamente durante los tres primeros meses de tratamiento, por lo que la población

en riesgo no es el total de pacientes expuestos, sino los pacientes que inician nuevo tratamiento. La incidencia de agranulocitosis desde 1992 oscila entre 1,7 y 14,2 por 10.000 nuevas DDD y año con una incidencia acumulada de 6,34 por 10.000 nuevas DDD y año; la de anemia aplásica entre 2,5 y 6 por 10.000 nuevas DDD y año con una incidencia acumulada de 2,75 por 10.000 nuevas DDD y año (**Tabla II**).

## CONCLUSIONES

Se ha producido un incremento en el número de notificaciones de reacciones adversas hematológicas asociadas a ticlopidina, todo hace sospechar que debido más a un incremento en el número de pacientes expuestos que a un aumento de la tasa de notificación.

La incidencia de agranulocitosis en los ensayos clínicos es de 0,8% mientras que la incidencia acumulada estimada por nosotros es de 6,3 por 10.000 nuevos tratamientos, esto significa que sólo se han notificado el 8% de los casos de agranulocitosis.

La incidencia de anemia aplásica estimada en este análisis es de 2,75 por 10.000 nuevos tratamientos. Aunque la incidencia de agranulocitosis y de anemia aplásica estimada con este método es probablemente inferior a la real, es alta. Los efectos adversos de la ticlopidina deben ponerse en relación a sus datos de efectividad para así poder valorar el efecto neto. En los subgrupos de población en los que no ha demostrado eficacia el balance neto será, sin lugar a dudas, negativo; sin embargo, en aquéllos en los que sí la ha demostrado, la relación beneficio-riesgo deberá establecerse

frente a la aspirina, única alternativa terapéutica existente.

La mortalidad de las reacciones adversas hematológicas con ticlopidina según los datos de las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia es del 16%; en el caso de las agranulocitosis es del 10% y en las anemias aplásicas del 33%.

En casi todas las ocasiones, las reacciones adversas hematológicas se producen los tres primeros meses de tratamiento con ticlopidina lo que apoya que los controles hematológicos quincenales recomendados ayudarían a prevenir tales reacciones adversas.

## BIBLIOGRAFIA

- Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:774-776.
- Domínguez JC, Nieto P, Guerra F et al. Utilización de ticlopidina en atención primaria. *At Primaria* 1995;16:137-140.
- Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
- Hass WK, Easton JD, Adams Jr HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
- Janson L, Bergqvist D, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine. *J Int Med* 1990;227:301-308.
- Saitel E, Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 1987;23:222-262.
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and hematologic reactions in ticlopidine users. *J Am Med Assoc* 1996;276:952.

## 2.- PUBLICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS POR PROFESIONALES DE LA C.A.M. AÑO 1996.

La comunicación de casos en revistas especializadas es aún una de las formas más conocida de poner en conocimiento de otros profesionales sanitarios las sospechas de nuevas reacciones adversas a medicamentos y ha sido de gran valor para alertar a los médicos sobre nuevas enfermedades asociadas a la utilización de medicamentos; sin embargo, entre la aparición de la reacción adversa, el envío al editor y la publicación transcurre un tiempo que en la mayoría de los casos es cercano al año o incluso mayor. Por el contrario, el establecimiento de programas sistematizados de recogida de sospechas de reacciones adversas permite adquirir un mejor conocimiento de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos de forma rápida y ha demostrado ser útil en la detección precoz de numerosas reacciones adversas previamente desconocidas.

Para aprovechar la información contenida en las comunicaciones de la literatura cada centro regional del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) tiene

encomendada la revisión sistemática de varias publicaciones nacionales, lo que permite ampliar la información existente si ya ha sido comunicada o, en su defecto, incorporar los casos de reacciones adversas publicados y no comunicados a través del sistema de notificación espontánea mediante Tarjeta Amarilla (TA).

Los Laboratorios Farmacéuticos colaboran con el SEFV notificando las sospechas de reacciones adversas que les son enviadas de forma directa por los profesionales sanitarios y aportan las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de las que tienen conocimiento, producidas en nuestro país con sus especialidades registradas.

Todos estos casos son incluídos, descartando duplicidad, en la base nacional de sospechas de reacciones adversas del SEFV (FEDRA). Aproximadamente el 90% de las notificaciones contenidas en FEDRA son enviadas por los profesionales sanitarios mediante la cumplimentación de