Enfermedad del suero-like asociada a clopidogrel

Sr. Director:

La enfermedad del suero fue descrita por primera vez en humanos por Von Pirquet y Schick¹ en 1905, tras la administración de un suero heterólogo de caballo que contenía antitoxinas.

Se trata de una reacción de hipersensibilidad a fármacos, producida cuando se depositan en los vasos sanguíneos grandes cantidades de complejos inmunes circulantes (compuestos antígeno-anticuerpo). Estos depósitos activan al sistema del complemento, y los productos del complemento generados inducen liberación de mediadores de los mastocitos y atraen neutrófilos a las paredes vasculares, los cuales liberan enzimas destructoras y radicales libres derivados del oxígeno que dañan los vasos.

El diagnóstico se realiza según la sintomatología, aunque algunos hallazgos de laboratorio sirven para su confirmación, como los valores del complemento hemolítico total (CH_{50}) y de componentes específicos del complemento (C_3), que pueden estar reducidos, y la velocidad de sedimentación globular, elevada.

Los síntomas y signos² más frecuentes son fiebre, erupción cutánea (morbiliforme, urticariana o ambas), artralgias, nefritis, neuropatía y vasculitis. En casos severos puede aparecer glomerulonefritis e hipertensión arterial e incluso fiebre e inflamación de los ganglios.

A diferencia de otras alergias a medicamentos, que se desarrollan muy rápido tras recibir el medicamento, el tiempo necesario para la sensibilización primaria frente a un agente desencadenante es de 1 a 3 semanas aproximadamente³. No obstante, las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante las primeras 12 a 36 h cuando existen antecedentes de exposición inmunizadora previa.

Suele desaparecer al cabo de varios días de interrumpir la administración del agente causal, pudiendo persistir durante intervalos mayores, especialmente cuando son fármacos de acción prolongada o retardada.

En exposiciones crónicas, puede ocurrir un síndrome de vasculitis sistémica crónica.

La fase aguda se puede tratar con antihistamínicos. Si existe artralgia o artritis, los antiinflamatorios no esteroideos son útiles. Además, se administran corticoides controlando las dosis durante varias semanas.

Descripción del caso

Mujer de 34 años que acude al Servicio de Urgencias presentando rash urticarial en porción inferior de tronco y en miembros inferiores desde hace 8 días.

Como antecedentes personales destacan: fumadora, hipercolesterolemia familiar, intervenida de tiroides y cirugía ovárica laparoscópica.

Tabla.1. Datos de laboratorio

α_2 -globulina (%)	12,4 (7-10,9)
Ig A (g/l)	1,25 (0,4-3,5)
Ig G (g/l)	5,8 (6,5-16)
Ig M (g/l)	1,4 (0,5-3)
C3 (g/l)	0,18 (0,2-0,36)
C4 (g/l)	0,94 (0,9-1,8)
ALT (UI/l)	6 (7-35)
ASP (UI/l)	8 (8-30)
CK (UI/l)	18 (26-140)
LDH (UI/l)	192 (208-378)
FA (UI/l)	104 (70-290)
VSG (mm/h)	14 (1-20)
Leucocitos ($10^9/l$)	7,8 (4,2-10,6)
Neutrófilos (%)	86 (40-75)
ASLO (KU/l)	304 (0-240)

VSG: velocidad de sedimentación globular.

Con anterioridad al último ingreso, acudió al Servicio de Urgencias aquejada de episodios de dolor retroesternal agresivo y sensación de quemazón. La paciente fue ingresada en el Servicio de Cardiología, donde fue diagnosticada de cardiopatía isquémica y angina inestable tras practicarle una ecografía y una coronariografía.

Tras 5 días de ingreso, fue dada de alta con la siguiente medicación domiciliaria: atorvastatina, ezetimiba, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bisoprolol y pantoprazol.

A los 15 días, acude de nuevo al Servicio de Urgencias y tras ser explorada presentó rash urticarial en porción inferior de tronco y miembros inferiores, y leve febrícula. Se realizó analítica (tabla 1) solicitando un proteinograma que indicó un aumento de albúmina α_2 globulina (indicador de inflamación), niveles de Ig A e Ig M normales, así como niveles ligeramente inferiores a la normalidad de Ig G (5,8 g/l). Los datos de la serología frente HBsAg fueron negativos, estando la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), antígenos nucleares extraíbles (ENA) pendientes de informar. Además, se realizó la determinación de los factores del complemento C3 y C4 estando dentro de la normalidad.

La paciente fue ingresada y tratada con metilprednisolona 40 mg/24 h y dexclorfeniramina 2 mg/8 h. Tras 3 días, comenzó a quejarse de artralgias intensas invalidantes y migratorias de hombros, manos, rodillas y torso.

Se valoraron como posibles diagnósticos, en primer lugar, enfermedad suero-like causada por fármacos y, como segunda opción, descartar artritis, endocarditis, fiebre reumática y lupus eritematoso sistémico.

Se hizo una consulta al Servicio de Alergología, sospechándose un cuadro urticarial y palindrómico relacionado con clopidogrel. Seguidamente, el clopidogrel fue sustituido por ticlopidina.

A pesar de ello, siguió presentando episodios recurrentes de artralgias, suspendiéndose también los hipolipemiantes. La paciente quedó asintomática a los 5 días de la suspensión del clopidogrel.

Al alta, fue diagnosticada de enfermedad del suero-like secundaria a la administración de clopidogrel. Su tratamiento al alta fue: ticlopidina, ácido acetilsalicílico, bisoprolol, atorvastatina, ezetimiba, metilprednisolona (en dosis decreciente durante 15 días) y dexclorfeniramina.

Esta reacción ha sido notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el sistema de "tarjeta amarilla".

Discusión

Clopidogrel, un derivado de tienopiridina, es un inhibidor selectivo de la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la unión de ADP a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo GP IIb/IIIa mediada por ADP⁴. Usado principalmente en tratamiento y prevención del infarto de miocardio.

Las reacciones adversas más frecuentes del clopidogrel son trastornos gastrointestinales y rash cutáneo. Según su ficha técnica, los trastornos del sistema inmunológico, como la enfermedad del suero, aparecen como muy raros.

En la literatura científica, tras una revisión en Medline, se ha encontrado un solo caso de reacción suero-like asociada a clopidogrel en el año 2003⁵. También se han publicado casos de artritis producidas por clopidogrel^{6,7}.

Las reacciones cutáneas se encuentran entre los tipos más comunes de reacciones adversas a medicamentos, entre las que se encuentra la enfermedad del suero³. Varios estudios demuestran que un 2-3% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas cutáneas². El fármaco actúa como un hapteno y se une a una proteína plasmática. Ese complejo fármaco-proteína induce una respuesta inmunitaria que, a su vez, produce la típica enfermedad del suero¹ (reacción de hipersensibilidad tipo III).

Además, puede ser producida por agentes asociados con la hepatitis B, enfermedad rickettsial y endocarditis bacteriana subaguda.

Se han descrito casos² con antibióticos (penicilina, minociclina o cefixima), antipsicóticos, analgésicos y antiinflamatorios, antineoplásicos y otros medicamentos.

También pueden dar lugar a reacciones de tipo enfermedad del suero los antisueros extraños, como los anticuerpos monoclonales y los hemoderivados.

**J.C. Titos-Arcos, J. Plaza-Aniorte,
M.D. Nájera-Pérez e I. Sánchez-Quiles**

Servicio de Farmacia. Hospital J.M. Morales Meseguer.
Murcia. España.

Bibliografía

1. Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S. Serum sickness-like reactions. *Cutis*. 2002;69:395-7.
2. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2005;23:171-81.
3. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*. 2007;25:245-53.
4. Schror K. Clinical pharmacology of the ADP receptor antagonist clopidogrel. *Vasc Med*. 1998;3:247-51.
5. Phillips EJ, Knowles SR, Shear NH. Serum sickness-like reaction associated with clopidogrel. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:583.
6. Chen KK, Gines I, Manolios N. Clopidogrel-associated acute arthritis. *Intern Med J*. 2003;33:618-9.
7. Boulman N, Rzenbaum M, Slobodin G, Rosner I. Acute polyarthritis associated with clopidogrel treatment. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:670-1.

Robotización de la farmacia comunitaria aplicada a la farmacia hospitalaria: un nuevo reto

Sr. Director:

El objetivo principal común a todos los procesos asistenciales que se efectúan en los hospitales es optimizar la calidad asistencial de los pacientes a los que se atiende. La seguridad del paciente está íntimamente relacionada con este objetivo. En este sentido, los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) deben buscar mecanismos que reduzcan al máximo el número de errores relacionados con la medicación. De hecho, se ha descrito que la preparación y dispensación de la medicación implica entre el 11-21% de todos los errores de medicación¹.

Con este fin, desde hace varias décadas, se ha ido incorporando en los SFH la automatización de los circuitos que implican procesos de dispensación y de control de existencias².

De entre las tecnologías desarrolladas, destacan los carruseles horizontales o verticales, los armarios de dispensación automatizada, la inclusión de lectores de códigos de barras y las aportaciones derivadas de la prescripción médica electrónica.

En una encuesta elaborada por el Grupo de Evaluación de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicada recientemente y contestada por 82 hospitales españoles, se estimó que la automatización de la dispensación de dosis unitarias centralizada en los SFH oscilaba entre el 10 y el 33,3%³.

De forma paralela, las farmacias comunitarias (FC) también han incorporado, en estos últimos años, sistemas automatizados con el objetivo preferente de optimizar la dispensación. Estos sistemas permiten simultanear varias tareas: dispensación de medicación, carga de medicación, control de existencias a tiempo real y optimización automática de la capacidad de almacenaje.

Actualmente, un pequeño número de SFH está incorporando la tecnología de las FC a sus procesos de dispensación. Si bien inicialmente la aplicación de estas nuevas técnicas en los SFH se ha destinado a la dispensación a pacientes ambulatorios, se ha observado que las prestaciones de estas nuevas tecnologías pueden integrarse a los programas informáticos de dispensación en dosis unitarias (DDUI) a pacientes ingresados. Para ello, es preciso el desarrollo de una interface apropiada entre el *software* del robot y el del DDUI del SFH.