

También en este número:
Anakinra en la artritis reumatoide
Noticias recientes

pág. 14
pág. 16

bg

(In)seguridad de los nuevos antidepresivos en niños

En los últimos meses diversas agencias reguladoras han alertado sobre un aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas en niños tratados con algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con venlafaxina. En junio la Agencia británica del Medicamento decidió contraindicar la **paroxetina** en menores de 18 años con depresión, después de que una revisión por parte del CSM británico de los ensayos clínicos con paroxetina en niños y adolescentes mostrara, no sólo una falta de eficacia en el tratamiento de la depresión, sino también un aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas, y de intentos de autólisis. Posteriormente, en agosto el laboratorio fabricante de **venlafaxina** también alertó a los profesionales de la salud norteamericanos sobre riesgos similares con venlafaxina.¹ La FDA también ha anunciado un análisis más detallado de los efectos de 8 antidepresivos en niños (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina y venlafaxina).²

Los resultados de diversos ensayos clínicos en más de 1.000 pacientes menores de 18 años con depresión mostraron que la frecuencia de labilidad emocional (llanto, cambios de humor, intentos de autolesión, pensamientos suicidas o intentos de autólisis) fueron de un 3,2% en el grupo tratado con **paroxetina** y de un 1,5% en el grupo placebo. No se registró ninguna muerte ni tampoco se observaron diferencias de eficacia entre los grupos.^{3,4} En los ensayos clínicos en niños de 6 a 17 años, la **venlafaxina** no se ha mostrado más eficaz que placebo en la depresión ni en la ansie-

dad generalizada. Por el contrario, se ha observado un aumento de la hostilidad, de ideas suicidas y de la autoagresividad en los pacientes tratados con venlafaxina. La frecuencia de las retiradas del fármaco por causa de las ideas suicidas fue de 2%, en comparación con 0% con placebo. No se registró ningún suicidio.¹

En España, los ISRS y la venlafaxina están contraindicados en menores de 18 años, dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños. Sólo la sertralina está aprobada en niños de 6 años o más con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el citalopram sólo a partir de los 15 años. Sin embargo, los ISRS se utilizan con relativa frecuencia. De los más de 4 millones de recetas de paroxetina que se realizaron durante el año 2002 en el Reino Unido, unas 40.000 fueron para pacientes en edad pediátrica, lo que supondría entre 7.000 y 8.000 pacientes tratados.⁴

La seguridad de los ISRS ya se había cuestionado previamente, en relación con la posibilidad de aparición de pensamiento suicida e intento de autólisis en pacientes adultos tratados,³ y también por el riesgo de síndrome de abstinencia después de su retirada.^{5,6}

Mientras se esperan los análisis detallados de la FDA, no se recomienda prescribir un ISRS ni venlafaxina en niños y adolescentes menores de 18 años con depresión, y en caso de que los estén recibiendo, se valore su retirada de manera gradual. Estos datos son un motivo para limitar el uso de psicofármacos en niños, y ponen de relieve la

necesidad de ensayos clínicos en pediatría, sobre todo cuando las manifestaciones y el curso clínico de la enfermedad tratada podrían ser diferentes de los del adulto, y cuando la eficacia terapéutica es modesta.

Bibliografía

- 1 Wyeth. Dear health care professional. 22 de agosto de 2003.
http://www.effexor.com/pdf/Wyeth_HCP.pdf
- 2 Public Health Advisory. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressants for major depressive disorder.
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#suicide>

- 3 Anónimo. Lancet 2003;361:1999.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66101>
- 4 Anónimo. Scrip 2003;2858:3.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66190>
- 5 Anónimo. Butll Groc 1998;11:5-8.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg112.98c.pdf>
- 6 Medicines Control Agency. Letter to Mr Medawar. Seroxat and withdrawal reactions. 3 julio de 2002.
<http://socialaudit.org.uk>

bg

Anakinra en la artritis reumatoide

El tratamiento de la artritis reumatoide va dirigido a aliviar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y conseguir una remisión lo más completa y duradera posible. Los fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME), como el metotrexato o la sulfasalacina, pueden prevenir la sinovitis, retrasar la destrucción del cartílago articular y del hueso, preservar la función y reducir las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, pero su uso se asocia a un riesgo de toxicidad significativa a medio y largo plazo. Recientemente se han introducido antagonistas más específicos de dos citocinas que estarían implicadas en la inflamación articular: el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas-1. En un número anterior revisamos la toxicidad de etanercept e infliximab, dos inhibidores del TNF- α que se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no han respondido adecuadamente a dosis plenas de metotrexato (véase *Butll Groc* 2001;14:2-3).¹

Recientemente se ha comercializado el anakinra (Kineret[®]), un antagonista del receptor de la interleucina-1, para el tratamiento de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexato, en pacientes que no responden de manera adecuada. En un ensayo clínico de 6 meses de duración en 419 pacientes con artritis reumatoide y respuesta insuficiente al metotrexato, un 42% de los tratados con la combinación de metotrexato y anakinra (100 mg al día por vía subcutánea) respondieron (según el criterio de mejoría de un 20%), en comparación con un 23% con metotrexato solo.² Las

tasas de respuesta obtenidas son inferiores a las observadas con etanercept e infliximab (de un 17% de los tratados con la combinación de anakinra y metotrexato a los 6 meses de tratamiento, según el criterio de mejoría de un 50%, de un 39% con etanercept y de un 30% con infliximab). La falta de comparaciones clínicas directas impide extraer conclusiones firmes.

Unos riesgos similares a los de otros inmunosupresores

A petición de la FDA norteamericana, se evaluó la toxicidad de anakinra (100 mg al día) en un ensayo controlado con placebo en 1.414 pacientes (la mayoría tratados con metotrexato).³ Tras 6 meses de tratamiento, la tasa de mortalidad fue similar en ambos grupos (0,4%) y la de infecciones también (26-27%); no obstante, las **infecciones** graves, como neumonía (10 pacientes) y celulitis (3 pacientes), fueron más frecuentes con anakinra (2,1%) que con placebo (0,4%). Se detectó la presencia de **anticuerpos** antianakinra en un 28% de los pacientes tratados; se desconocen sus consecuencias clínicas. En cuanto a los demás efectos adversos, las reacciones en el punto de inyección fueron más frecuentes con anakinra (73%) que con placebo (33%), y motivaron la retirada del fármaco en un 7% de los pacientes tratados.

En el conjunto de los pacientes tratados en ensayos clínicos, se ha detectado neutropenia en un 8% de los tratados con anakinra, en comparación

Oferta de medicamentos y decisiones terapéuticas

La información clínica disponible sobre los nuevos medicamentos tiene muchas limitaciones. Una de éstas radica en que generalmente los ensayos clínicos son controlados con placebo, y no se dispone de datos comparativos con otros tratamientos alternativos o posibles.¹ Este principio de la regulación de medicamentos, que responde más a intereses industriales que sanitarios, determina que en muchos casos no se pueda precisar cuál es la relación beneficio/riesgo del nuevo fármaco. Esto es particularmente preocupante con fármacos como los modificadores de las citocinas, que tienen un margen terapéutico estrecho, son de difícil manejo y se utilizan en el tratamiento de enfermedades graves.

La falta de investigación orientada a la toma de decisiones clínicas es particularmente manifiesta en pediatría. Cuando el nuevo fármaco está destinado al tratamiento de enfermedades que son más frecuentes en adultos (e incluso a veces enfermedades más propias de los niños), a menudo falta información sobre su uso en estos pacientes. En nuestro medio, el uso de medicamentos en niños fuera de las indicaciones o condiciones de uso autorizadas es frecuente.² Estudios recientes muestran que se da en una cuarta parte a dos tercios de los niños hospitalizados y en un 11 a 33% de los atendidos en atención primaria.^{3,4} Esto determina que en pediatría la incer-

tidumbre terapéutica sea especialmente marcada. Un editorial reciente destaca algunas iniciativas que podrían mejorar esta situación: la creación de una red de centros públicos para estimular la investigación terapéutica en niños y la elaboración de guías de práctica clínica en pediatría.⁵ Recientemente se ha iniciado un proyecto europeo de registro de ensayos clínicos en pediatría, coordinado por el Instituto de Investigación Farmacológica *“Mario Negri”* de Milán, en el que participa nuestro centro.

La investigación clínica promovida por la industria farmacéutica puede aportar nuevos conocimientos y avances en terapéutica. No obstante, deja muchas áreas, de interés comercial secundario o nulo, sin explorar. Estas áreas, a veces clínicamente relevantes, necesitan investigación de promoción independiente. Un estudio reciente sugiere que en los últimos años ha disminuido mucho la investigación promovida por organismos no comerciales.⁶ Es urgentemente necesario potenciar lo que se ha denominado investigación terapéutica huérfana, es decir aquella que no tiene interés comercial para la industria, y por tanto tiene dificultades de financiación. En este sentido, es particularmente interesante el reciente anuncio del Ministerio de Sanidad y Consumo, de una próxima convocatoria de ayudas para la realización de ensayos clínicos huérfanos.

¹ Anónimo. *Butl Groc* 2002;15:17-20.

² Danés I, Vallano A, de la Cruz G, Juárez JC, Arnau JM. *An Esp Pediatr* 2002;57:414-9.

³ Conroy S. *Pediatr Drugs* 2002;4:353-9.

⁴ Choonara I, Conroy S. *Drug Saf* 2002;25:1-5.

⁵ Danés I, Arnau JM. *Pediatria Catalana* 2003;63:5-6.

⁶ Chalmers I, Rounding C, Lock K. *BMJ* 2003;327:1017-20.

con un 2% con placebo. Faltan datos a largo plazo para determinar si puede aumentar el riesgo de neoplasias.

Por otro lado, en otro ensayo clínico en 242 pacientes con artritis reumatoide se observó una incidencia más elevada de infecciones graves y de neutropenia en los pacientes tratados con la combinación de etanercept (25 mg dos veces por semana) y anakinra (100 mg al día), en comparación con etanercept; la combinación tampoco aumentó la eficacia del etanercept. A raíz de estos resultados, la Agencia Europea del Medicamento recomendó que no asocie anakinra con etanercept, ni con otros antagonistas del TNF- α .⁴

Conclusión

El anakinra es un antagonista del receptor de la interleucina-1, un nuevo fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide. En combinación con el metotrexato, ha mostrado cierta eficacia a corto plazo en pacientes que no habían respondido de manera adecuada al metotrexato solo. No hay ensayos clínicos comparativos con los inhibidores

del factor de necrosis tumoral (TNF) (infliximab, etanercept). Datos indirectos sugieren que la eficacia de anakinra es inferior a la de etanercept y de infliximab. El perfil de efectos adversos a corto plazo es similar al de los demás inmunosupresores. Llama la atención la elevada incidencia de neutropenia. Se desconoce su toxicidad a largo plazo. No se recomienda su combinación con un inhibidor del TNF, porque aumenta el riesgo de infecciones graves y de neutropenia.

Bibliografía

- 1 Anónimo. *Butl Inf Ter DSSS* 2001;13:13-16. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT130401.pdf>
- 2 Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, *et al.* *Arthritis Rheum* 2002;46:614-624.
- 3 Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, *et al.* *Arthritis Rheum* 2003; 48:927-34.
- 4 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement: increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) and Enbrel (etanercept). 5 febrero 2003;4 págs.

Morbimortalidad por hemorragia puerperal - Estudio multicéntrico en América Latina

Junto a las infecciones puerperales, la hemorragia puerperal (HP) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y de mortalidad materna en los países africanos y en América Latina. A pesar de ello, la HP se puede evitar si se identifica correctamente a las mujeres con factores de riesgo, si se llevan a cabo controles prenatales, si la atención al parto se hace en unas condiciones apropiadas y si hay disponibles y se utilizan los medicamentos adecuados.

Desde 1980 nuestro centro ha recibido más de un centenar de profesionales sanitarios de casi todos los países de América Latina en período de formación de postgrado. En 1991 esta colaboración con profesionales sanitarios de otros países condujo a la creación de la red *Drug Utilization Research Group - Latin America* (DURG-LA). En el seno de este grupo, se ha propuesto realizar una intervención con el fin de mejorar la atención al parto y reducir la morbilidad y la mortalidad debidas a HP, inicialmente en tres países: Nicaragua, Perú y República Dominicana. El Grupo Internacional para la Reducción de la Morbilidad y la Mortalidad Asociadas a la Hemorragia Puerperal (GIRMMAHP) inició sus actividades en septiembre de este año en Lima y pretende desarrollar una fase piloto de una intervención planificada en diez países de América Latina y África.

El Proyecto GIRMMAHP está coordinado por la Fundació Institut Català de Farmacología y ha recibido una subvención de la Secretaría de Relaciones Exteriores de la Generalitat de Catalunya.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial A Agustí, JM Arnau, M Bosch, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, R Llop, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.



© Fundació Institut Català de Farmacología. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacología es independiente 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 autorización escrita.

Efectos adversos de los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular

Recientemente hemos publicado un metanálisis sobre los efectos adversos del tratamiento con IECA que motivan retirada de la medicación entre los participantes en ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular.¹ Los resultados indican que, después de casi dos años de tratamiento, la proporción de pacientes que se retiraron por los efectos adversos fue de un 13,8% entre los tratados con IECA y de un 9,4% en el grupo control. Las causas más frecuentes fueron tos, hipotensión, disfunción renal, mareo, hiperpotasemia e impotencia.

Llama la atención que sólo en un 43% de las publicaciones de estos ensayos clínicos constaba la información completa sobre el número de pacientes retirados y las causas de la retirada. Esto también se ha constatado recientemente en otros estudios: sólo en un 46% de los ensayos clínicos sobre 7 patologías diferentes constaba información detallada sobre las causas específicas que habían motivado las retiradas de pacientes.² Los ensayos clínicos sobre medicamentos deberían dar una idea de la relación beneficio/riesgo, y no sólo de la eficacia. A tal fin, será necesario que los directores de publicaciones médicas apliquen criterios que obliguen a informar sobre los acontecimientos indeseados provocados por los fármacos en estudio.

Bibliografía

- 1 Agustí A, Bonet S, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Drug Safety 2003;26:895-908.
- 2 Ioannidis JPA, Lau J. JAMA 2001;285:437-43. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/4/437.pdf>

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

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacología (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacología.