

Per causes alienes a la Fundació Institut Català de Farmacologia, la publicació i distribució del Butlletí Groc durant l'any 2001 ha patit un considerable retard. Un cop resoltes les dificultats que ho han motivat, durant les properes setmanes anireu rebent els números endarrerits.

Ha sortit l'Índex Farmacològic 2000

Els metges el podeu recollir a les oficines del Col·legis Oficials de Metges de Barcelona, Girona, Lleida i Tarragona, o bé a les delegacions de Sabadell, Terrassa, Manresa, Igualada, Vic, Reus i Tortosa. Els farmacèutics el rebreu al domicili. El text es pot consultar al web de la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) (<http://www.icf.uab.es>), al de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (<http://www.scmfic.org>) o al de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears (<http://www.acmcb.es>).

També en aquest número:

Toxicitat d'etanercept i infliximab

pàg. 2

Contribuïu a evitar l'ús de fenilpropanolamina: risc d'hemorràgia cerebral

pàg. 4

Insuficiència cardíaca associada a l'ús d'AINE

Els AINE poden precipitar o descompensar una insuficiència cardíaca (IC) en pacients susceptibles. Aquest efecte es deuria a la inhibició de la síntesi de prostaglandines al ronyó, que determinaria augment de les resistències vasculars sistèmiques, reducció de la perfusió renal, i inhibició de l'excreció de sodi i aigua. Un estudi va suggerir que el risc d'hospitalització per IC en pacients tractats amb diürètics i AINE és del doble del dels que reben diürètics sols.¹

Recentment un estudi de casos i controls, en el qual es van comparar 149 primers ingressos per

IC amb 272 pacients sense IC també ingressats a l'hospital, ha suggerit que l'ús d'AINE (excepte l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes) durant la setmana anterior a l'ingrés s'associa a un risc del doble d'ingrés per IC.² En els pacients amb antecedent d'IC que havien pres AINE, el risc va ser deu vegades més alt. Es va calcular que els AINE van ser la causa precipitant d'un 19% de tots els ingressos hospitalaris per IC. El risc era proporcional a la dosi i la semivida d'eliminació de l'AINE. Dels més emprats al nostre medi, els de semivida d'eliminació més llarga són piroxicam (50 h), meloxicam (20 h), rofecoxib (17 h) i naproxèn

(13 h); ibuprofèn i diclofenac tenen una semivida d'eliminació d'unes 2 h.

Conclusió

L'ús d'AINE incrementa el risc d'ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca (IC), sobretot en pacients amb antecedent d'aquesta malaltia. Atès que la IC és una causa freqüent d'hospitalització i que els AINE són àmpliament emprats, sobretot en els pacients d'edat avançada, un augment modest del risc relatiu de descompensació associat al seu ús pot tenir implicacions clíniques i de salut pública importants. Malgrat que se'n fa un ús molt ampli, els AINE rarament són de primera elecció. Els

quadres de dolor acostumen a respondre als analgèsics no antiinflamatoris (paracetamol, metamizol) ben dosificats i ben pautats. En pacients amb IC, fins i tot compensada, cal evitar-hi l'ús d'AINE, tot i si reben tractament diürètic. En qualsevol cas, cal evitar els AINE amb una semivida d'eliminació més prolongada.

Bibliografia

1. Heerdink E, Leufkens HG, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BHC, Bakker A. Arch Intern Med 1998; 158: 1108-12.
2. Page J, Henry D. Arch Intern Med 2000; 160: 777-84.

Toxicitat d'etanercept i infliximab

Darrerament s'estan introduint en terapèutica diversos fàrmacs produïts per bioenginyeria genètica, amb nous mecanismes d'acció. Alguns són anticossos monoclonals, i altres no; molts d'ells poden actuar sobre els mediadors de diversos processos fisiopatològics (vegeu la taula). L'**etanercept** (Enbrel[®]) és un anàleg recombinant del receptor del factor de necrosi tumoral (TNF) que s'hi fixa i el bloqueja. S'ha aprovat per al tractament de l'artritis reumatoide activa en adults amb resposta insuficient als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia, inclòs el metotrexat, i per al tractament de l'artritis crònica juvenil activa, de curs poliarticular, en pacients d'entre 4 i 17 anys que no responen al metotrexat o bé no el toleren. Un altre inhibidor del TNF emprat en el tractament de l'artritis reumatoide és l'**infliximab** (Remicade[®]). Es tracta d'un anticòs monoclonal quimèric (humà/murí) dirigit contra el TNF, al qual s'uneix i bloqueja. Està aprovat per al tractament de l'artritis reumatoide activa en pacients que no responen als fàrmacs modificadors de la malaltia, inclòs el metotrexat,¹ i per al de la malaltia de Crohn activa i fistulitzant, en pacients refractaris al tractament convencional.

Toxicitat d'etanercept i infliximab

Els efectes adversos més freqüents de l'**etanercept** són les reaccions en el punt d'injecció (37%), infeccions de vies respiratòries altes (35%),

formació d'autoanticossos (ANA) i, rarament, reaccions al·lèrgiques. L'**infliximab** pot poduir infeccions de vies respiratòries altes, cefalea, nàusea, reaccions en el punt d'injecció (17%) i, menys sovint, augment de les transaminases. Es poden desenvolupar anticossos anti-infliximab i s'ha suggerit que la combinació amb metotrexat disminuiria la seva formació i allargaria la resposta. S'han descrit casos ocasionals de formació d'autoanticossos (antinuclears i anti-ADN) així com una síndrome anàloga a lupus.² Es desconeix, de moment, si el seu ús prolongat pot augmentar la incidència d'altres malalties immunitàries o afavorir l'aparició de neoplàsies.

El tractament amb aquests dos fàrmacs es pot complicar amb una **infecció greu**, com pielonefritis, bronquitis, tuberculosi i sèpsia.³ Dels casos de tuberculosi, una part important s'han descrit a Espanya. Cal utilitzar-los amb precaució o evitar-ne l'ús en pacients amb infeccions recurrents o amb malalties que predisposen a les infeccions, com la diabetis; estan contraindicats en cas d'infecció activa. Els pacients que presenten una infecció mentre reben el tractament han de ser supervisats estretament i, si aquesta és greu, cal retirar-lo. A www.msc.es/agemed es pot trobar més informació sobre aquestes complicacions.

Amb etanercept s'han notificat casos de **pancitopènia** i d'**anèmia aplàstica**, amb una freqüència aparent d'1/1.000 i 1/10.000,

respectivament.⁴ També s'han descrit casos d'**alteracions desmielinitzants** del sistema nerviós central, com esclerosi múltiple, mielitis i neuritis òptica. Tot i que la relació de causalitat amb el fàrmac no ha quedat clara, cal tenir en compte que l'administració d'altres inhibidors del TNF a pacients amb esclerosi múltiple s'ha associat a un augment de l'activitat de la malaltia. Sembla que de moment l'actitud més prudent seria evitar-los en aquests pacients.

Conclusió

L'etanercept i l'infliximab són dos inhibidors del factor de necrosi tumoral que, administrats per via parenteral, són eficaços per al tractament de l'artritis reumatoide en cas de resposta inadequada als fàrmacs modificadors de la malaltia. L'infliximab també està aprovat per al tractament de la malaltia de Crohn. El seu perfil de toxicitat encara no és del tot conegut; s'han notificat casos de

desencadenament o empitjorament d'infeccions, i, amb l'etanercept, pancitopènia, anèmia aplàstica, i trastorns desmielinitzants. De moment, es desconeix si l'ús a llarg termini d'inhibidors del TNF com etanercept o infliximab podria augmentar la incidència d'altres malalties immunitàries, i si podria afectar el desenvolupament de neoplàsies. La seva prescripció s'hauria de limitar als pacients que no hagin respost clarament a dosis adequades de metotrexat i en els quals es pugui descartar una infecció latent.

Bibliografia

1. Anònim. *Scrip* 2000; 2554: 19.
2. Luong BT, Chong BS, Lowder DM. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 743-60.
3. Anònim. *Scrip* 1999; 2438: 22.
4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/H/27478/00.

Taula. Conceptes de biotecnologia.

Gen. Seqüència de bases d'ADN que codifica la síntesi d'una proteïna completa o de la subunitat d'una proteïna.

ADN recombinant. Àcid desoxiribonucleic (ADN) en el qual s'ha introduït nou material genètic (procedent d'altres espècies), o s'hi ha modificat la disposició dels gens en el cromosoma, en un ordre diferent del dels dos progenitors. Pot ser espontani o induït (per bioenginyeria genètica).

Bioenginyeria genètica. Ús de tecnologia de recombinació d'ADN per alterar l'estructura dels gens i crear-ne de nous.

Biotecnologia genètica. Ús de tecnologia d'ADN recombinant amb la finalitat d'alterar les cèl·lules, per produir proteïnes i modificadors de la resposta biològica.

Efectors immunitaris. Mediadors químics que participen en la resposta immunitària, com per exemple molècules d'adhesió, citocines i eicosanoides.

Citocines. Polipèptids mediadors de la inflamació. Es classifiquen en sis grups: interferons, interleucines, factor de necrosi tumoral, factors de creixement humans, quimiocines i altres. Les citocines recluten i activen cèl·lules específiques del sistema immunitari.

Modificadors de la resposta biològica. Substàncies naturals o sintètiques que modifiquen les respostes biològiques a les cèl·lules tumorals, o les respostes immunitàries.

Clon. Cèl·lula o cèl·lules derivades d'una cèl·lula única per reproducció asexual, de manera que totes elles tenen idèntica constitució genètica.

Anticòs monoclonal (*Monoclonal antibody, MAb*). És l'anticòs produït *in vitro* per un clon de limfòcits. Per tant, és un anticòs homogeni, de manera que totes les seves molècules són idèntiques.

Contribuïu a evitar l'ús de fenilpropanolamina: risc d'hemorràgia cerebral

La fenilpropanolamina és un fàrmac simpaticomimètic similar a l'efedrina i a l'amfetamina. És un vasoconstrictor que s'ha utilitzat com a descongestionant nasal, –molt sovint en combinació amb analgèsics-antipirètics i antihistamínics H_1 , i de vegades amb antitussígens–, en preparats de venda sense recepta per al tractament simptomàtic del refredat i la grip. A alguns països, sobretot als Estats Units, també s'utilitza com a anorexigen, i en altres s'ha emprat en el tractament de la incontinència urinària. La seva eficàcia en aquestes indicacions no està ben demostrada, i se'n coneixen poc la farmacocinètica, les relacions dosi/resposta, les possibles interaccions amb altres fàrmacs i les circumstàncies en les quals la resposta pot estar alterada.

La fenilpropanolamina pot augmentar les xifres de pressió arterial. Fa més de 20 anys es van publicar les primeres descripcions que associaven l'ús de fenilpropanolamina amb casos de crisis hipertensives i d'accident vascular cerebral (AVC) hemorràgic. Se n'ha publicat més d'una vintena de casos, la majoria en dones joves nord-americanes usuàries de fenilpropanolamina com a anorexigen.¹ Recentment s'ha publicat un estudi de casos i controls realitzat als Estats Units per estimar la magnitud del risc d'hemorràgia cerebral (intracerebral i subaracnoïdal) en usuaris de fenilpropanolamina.² Només s'hi va trobar un increment significatiu del risc d'AVC hemorràgic en dones usuàries de fenilpropanolamina com a anorexigen.

A Espanya la fenilpropanolamina no està aprovada com a anorexigen. Per aquest motiu, l'Agència Espanyola del Medicament ha decidit limitar la dosi màxima recomanada de fenilpropanolamina continguda en especialitats antigripals i anticatarrals a 100 mg al dia, i recordar als professionals sanitaris que els preparats que contenen fenilpropanolamina o altres fàrmacs simpaticomimètics (fenilefrina, pseudoefedrina) estan contraindicats en pacients amb hipertensió, malaltia coronària, hipertiroidisme o tractats amb IMAO, i s'han d'emprar amb precaució en pacients amb glaucoma, hipertròfia prostàtica i diabetis.

Ben poca cosa per a fàrmacs mal coneguts, d'efectes incerts i eficàcia terapèutica nul·la, que poden produir un efecte greu. Recordeu que les especialitats més consumides d'"anticatarrals" i "antigripals", combinacions irracionals a dosis fixes (com Frenadol[®], Couldina[®] o Bisolvon composi-[®]), contenen fàrmacs simpaticomimètics.

Bibliografia

1. Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. *Am J Med* 1990; 89: 195- 207.
2. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, *et al.* *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.700 ptes. (16,23 €); estranger 13,84 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.