



També en aquest número:

Anakinra en l'artritis reumatoide
Notícies recents

pàg. 14
pàg. 16

bg

(In)seguretat dels nous antidepressius en nens

En els darrers mesos diverses agències reguladores han alertat sobre un augment del risc d'ideació i conductes suïcides en nens tractats amb alguns antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) o amb venlafaxina. El mes de juny l'Agència britànica del Medicament va decidir contraindicar la **paroxetina** en menors de 18 anys amb depressió, després que una revisió per part del CSM britànic dels assaigs clínics amb paroxetina en nens i adolescents mostrés, no sols una manca d'eficàcia en el tractament de la depressió, sinó també un augment del risc d'ideació i conductes suïcides, i d'intents d'autòlisi. Posteriorment, el mes d'agost el laboratori fabricant de **venlafaxina** també va alertar els professionals de la salut nord-americans sobre riscos similars amb venlafaxina.¹ L'FDA també ha anunciat una anàlisi més detallada dels efectes de 8 antidepressius en nens (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina i venlafaxina).²

Els resultats de diversos assaigs clínics en més de 1.000 pacients de menys de 18 anys amb depressió van mostrar que la freqüència de labilitat emocional (plors, canvis d'humor, intents d'auto-lesió, pensaments suïcides o intents d'autòlisi) va ser d'un 3,2% en el grup tractat amb **paroxetina** i d'un 1,5% en el grup placebo. No es va registrar cap mort ni tampoc no es van observar diferències

d'eficàcia entre els grups.^{3,4} En els assaigs clínics en nens de 6 a 17 anys, la **venlafaxina** no s'ha mostrat més eficaç que placebo en la depressió ni en l'ansietat generalitzada. Per contra, s'ha observat un augment de l'hostilitat, d'idees suïcides i de l'autoagressivitat en els pacients tractats amb venlafaxina. La freqüència de les retirades del fàrmac per causa de les idees suïcides va ser de 2%, en comparació de 0% amb placebo. No es va registrar cap suïcidi.¹

A Espanya, els ISRS i la venlafaxina estan contraindicats en menors de 18 anys, atès que no s'ha establert la seva seguretat i eficàcia en nens. Només la sertralina està aprovada en nens de 6 anys o més amb trastorn obsessiu-compulsiu (TOC) i el citalopram només a partir dels 15 anys. Malgrat això, els ISRS s'hi utilitzen amb relativa freqüència. Dels més de 4 milions de receptes de paroxetina que es van realitzar durant l'any 2002 al Regne Unit, unes 40.000 van ser per a pacients en edat pediàtrica, cosa que suposaria entre 7.000 i 8.000 pacients tractats.⁴

La seguretat dels ISRS ja s'havia qüestionat prèviament, en relació amb la possibilitat d'aparició de pensament suïcida i intent d'autòlisi en pacients adults tractats,³ i també pel risc de síndrome d'abstinència després de la seva retirada.^{5,6}

Mentre s'esperen les anàlisis detallades de l'FDA, no es recomana prescriure un ISRS ni venlafaxina en nens i adolescents de menys de 18 anys amb depressió, i en cas que n'estiguin rebent, es valori la seva retirada de manera gradual. Aquestes dades són un motiu per limitar l'ús de psicofàrmacs en nens, i posen de relleu la necessitat d'assaigs clínics en pediatria, sobretot quan les manifestacions i el curs clínic de la malaltia tractada podrien ser diferents dels de l'adult, i quan l'eficàcia terapèutica és modesta.

Bibliografia

- 1 Wyeth. Dear health care professional. 22 d'agost 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 Anònim. Lancet 2003;361:1999.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66101>
- 4 Anònim. Scrip 2003;2858:3.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66190>
- 5 Anònim. 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 juliol de 2002.
<http://socialaudit.org.uk>

bg

Anakinra en l'artritis reumatoide

El tractament de l'artritis reumatoide s'adreça a alleujar els símptomes, alentir la progressió de la malaltia i aconseguir una remissió el més completa i duradora possible. Els fàrmacs antireumàtics modificadors del curs de la malaltia (FARMM), com el metotrexat o la sulfasalazina, poden prevenir la sinovitis, alentir la destrucció del cartílag articular i de l'os, preservar la funció i reduir les manifestacions sistèmiques de la malaltia, però el seu ús s'associa a un risc de toxicitat significativa a mig i llarg termini. Recentment s'han introduït antagonistes més específics de dues citocines que estarien implicades en la inflamació articular: el factor de necrosi tumoral (TNF) i les interleucines-1. En un número anterior vam revisar la toxicitat d'etanercept i infliximab, dos inhibidors del TNF- α que s'utilitzen en el tractament de l'artritis reumatoide en pacients que no han respost adequadament a dosis plenes de metotrexat (vegeu *Butll Groc* 2001;14:2-3).¹

Recentment s'ha comercialitzat l'anakinra (Kineret®), un antagonista del receptor de l'interleucina-1, per al tractament de l'artritis reumatoide, en combinació amb metotrexat, en pacients que no hi responen de manera adequada. En un assaig clínic de 6 mesos de durada en 419 pacients amb artritis reumatoide i resposta insuficient al metotrexat, un 42% dels tractats amb la combinació de metotrexat i anakinra (100 mg al dia per via subcutània) van respondre (segons el criteri de millora d'un 20%), en comparació d'un 23% amb metotrexat sol.² Les taxes de resposta

obtingudes són inferiors a les observades amb etanercept i infliximab (d'un 17% dels tractats amb la combinació d'anakinra i metotrexat als 6 mesos de tractament, segons el criteri de millora d'un 50%, d'un 39% amb etanercept i d'un 30% amb infliximab). La manca de comparacions clíniques directes impedeix treure'n conclusions fermes.

Uns riscos similars als d'altres immunodepressors

A petició de l'FDA nord-americana, es va avaluar la toxicitat de l'anakinra (100 mg al dia) en un assaig controlat amb placebo en 1.414 pacients (la majoria tractats amb metotrexat).³ Després de 6 mesos de tractament, la taxa de mortalitat va ser similar en ambdós grups (0,4%) i la d'infeccions també (26-27%); no obstant, les **infeccions** greus, com pneumònia (10 pacients) i cel·lulitis (3 pacients), van ser més freqüents amb anakinra (2,1%) que amb placebo (0,4%). Es va detectar la presència d'**anticossos** antianakinra en un 28% dels pacients tractats; se'n desconeixen les conseqüències clíniques. Quant als altres efectes adversos, les reaccions en el punt d'injecció van ser més freqüents amb anakinra (73%) que amb placebo (33%), i en van motivar la retirada del fàrmac en un 7% dels pacients tractats.

En el conjunt dels pacients tractats en assaigs clínics, s'ha detectat neutropènia en un 8% dels

Oferta de medicaments i decisions terapèutiques

La informació clínica disponible sobre els nous medicaments té moltes limitacions. Una d'aquestes rau en el fet que els assaigs clínics són generalment controlats amb placebo, i no es disposa de dades comparatives amb altres tractaments alternatius o possibles.¹ Aquest principi de la regulació de medicaments, que respon més a interessos industrials que sanitaris, determina que en molts casos no es pugui precisar quina és la relació benefici/risc del nou fàrmac. Això és particularment preocupant amb fàrmacs com els modificadors de les citocines, els quals tenen un marge terapèutic estret, són de difícil maneig i s'empren en el tractament de malalties greus.

La manca de recerca orientada a la presa de decisions clíniques és particularment palesa en pediatria. Quan el nou fàrmac està destinat al tractament de malalties que són més freqüents en adults (i fins i tot de vegades en malalties més pròpies dels nens), sovint manca informació sobre el seu ús en aquests pacients. Al nostre medi, l'ús de medicaments en nens fora de les indicacions o condicions d'ús autoritzades és freqüent.² Estudis recents mostren que es dona en una quarta part a dos terços dels nens hospitalitzats i en un 11 a 33% dels atesos a atenció primària.^{3,4} Això determina que

en pediatria la incertesa terapèutica sigui especialment marcada. Un editorial recent destaca algunes iniciatives que podrien fer front a aquesta situació: la creació d'una xarxa de centres públics per estimular la recerca terapèutica en nens i l'elaboració de guies de pràctica clínica en pediatria.⁵ Recentment, s'ha endegat un projecte europeu de registre d'assaigs clínics en pediatria, coordinat per l'Institut de Recerca Farmacològica "Mario Negri" de Milà, en el qual hi participa el nostre centre.

La recerca clínica promoguda per la indústria farmacèutica pot aportar nous coneixements i avenços en terapèutica. No obstant, deixa moltes àrees, d'interès comercial secundari o nul, sense explorar. Aquestes àrees, de vegades clínicament rellevants, necessiten recerca de promoció independent. Un estudi recent suggereix que en els darrers anys ha disminuït molt la recerca promoguda per organismes no comercials.⁶ És urgentment necessari potenciar el que s'ha anomenat la recerca terapèutica òrfena, és a dir aquella que no té interès comercial per a la indústria, i per tant té dificultats de finançament. En aquest sentit, és particularment interessant el recent anunci del Ministeri de Sanitat i Consum, d'una propera convocatòria d'ajuts per a la realització d'assaigs clínics orfes.

¹ Anònim. Butll 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. Pediatría Catalana 2003;63:5-6.

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

tractats amb anakinra, en comparació d'un 2% amb placebo. Manquen dades a llarg termini per determinar si pot augmentar el risc de neoplàsies.

D'altra banda, en un altre assaig clínic en 242 pacients amb artritis reumatoide es va observar una incidència més elevada d'infeccions greus i de neutropènia en els pacients tractats amb la combinació d'etanercept (25 mg dues vegades per setmana) i anakinra (100 mg al dia), en comparació d'etanercept; la combinació tampoc no va augmentar l'eficàcia de l'etanercept. Arran d'aquests resultats, l'Agència Europea del Medicament va recomanar que no associï anakinra amb etanercept, ni amb altres antagonistes del TNF- α .⁴

Conclusió

L'anakinra és un antagonista del receptor de l'interleucina-1, un nou fàrmac per al tractament de l'artritis reumatoide. En combinació amb el metotrexat, ha mostrat una certa eficàcia a curt termini en pacients que no havien respost de manera adequada al metotrexat sol. No hi ha assaigs

clínic comparatius amb els inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF) (infliximab, etanercept). Dades indirectes suggereixen que l'eficàcia de l'anakinra és inferior a la d'etanercept i d'infliximab. El perfil d'efectes adversos a curt termini és similar al dels altres immunodepressors. Crida l'atenció l'elevada incidència de neutropènia. Es desconeix la seva toxicitat a llarg termini. No se'n recomana la combinació amb un inhibidor del TNF, perquè augmenta el risc d'infeccions greus i de neutropènia.

Bibliografia

- 1 Anònim. Butll Inf Ter DSSS 2001;13:13-6.
<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;46:614-24.
- 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 febrer 2003;4 pàgs.

Morbimortalitat per hemorràgia puerperal - Estudi multicèntric a Amèrica Llatina

Juntament amb les infeccions durant el puerperi, l'hemorràgia puerperal (HP) és una de les causes més freqüents de morbiditat i de mortalitat materna als països africans i a Amèrica Llatina. Malgrat tot, l'HP es pot evitar si s'identifiquen correctament les dones amb factors de risc, si es porten a terme controls prenatals, si l'atenció al part es fa en unes condicions apropiades i si hi ha disponibles i s'utilitzen els medicaments adequats.

Des de 1980, el nostre centre ha rebut més d'un centenar de professionals sanitaris de gairebé tots els països d'Amèrica Llatina en període de formació de postgrau. L'any 1991, aquesta col·laboració amb professionals sanitaris d'altres països va conduir a la creació de la xarxa *Drug Utilization Research Group - Latin America* (DURG-LA). En el sí d'aquest grup, s'ha proposat de portar a terme una intervenció per tal de millorar l'atenció al part i reduir la morbiditat i la mortalitat degudes a HP, inicialment en tres països: Nicaragua, Perú i la República Dominicana. El Grup Internacional per a la Reducció de la Morbiditat i la Mortalitat Associades a l'Hemorràgia Puerperal (GIRMMHP) va iniciar les seves activitats el setembre d'enguany a Lima i pretén desenvolupar una fase pilot d'una intervenció planificada a deu països d'Amèrica Llatina i Àfrica.

El Projecte GIRMMHP està coordinat per la Fundació Institut Català de Farmacologia i ha rebut una subvenció de la Secretaria de Relacions Exteriors de la Generalitat de Catalunya.

Efectes adversos dels IECA en pacients amb insuficiència cardíaca i/o disfunció ventricular

Recentment hem publicat una metaanàlisi sobre els efectes adversos del tractament amb IECA que motiven retirada de la medicació entre els participants en assaigs clínics sobre insuficiència cardíaca i/o disfunció ventricular.¹ Els resultats indiquen que, després de gairebé dos anys de tractament, la proporció de pacients que es van retirar pels efectes adversos va ser d'un 13,8% entre els tractats amb IECA i d'un 9,4% en el grup control. Les causes més freqüents van ser tos, hipotensió, disfunció renal, mareig, hiperpotassèmia i impotència.

Crida l'atenció que només en un 43% de les publicacions d'aquests assaigs clínics hi constava la informació completa sobre el nombre de pacients retirats i les causes de la retirada. Això també s'ha constatat recentment en altres estudis: només en un 46% dels assaigs clínics sobre 7 patologies diferents hi constava informació detallada sobre les causes específiques que havien motivat les retirades de pacients.² Els assaigs clínics sobre medicaments haurien de donar una idea de la relació benefici/risc, i no solament de l'eficàcia. A tal fi, caldrà que els directores de publicacions mèdiques apliquin criteris que obliguin a informar sobre els esdeveniments indesitjats provocats pels fàrmacs en estudi.

Bibliografia

- 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>

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

Comitè 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 Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. 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 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 autorització escrita.

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

Subscripcions. Espanya, 17,50 €; estranger 18,75 €.

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).

El Butlletí Groc és membre de:



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.