

Ha salido el Índex Farmacològic 2000

Los médicos podeis recogerlo en las oficinas del *Col·legi Oficial de Metges de Barcelona* (COMB) o bien en las delegaciones de Sabadell, Terrassa, Manresa, Igualada y Vic. Los farmacéuticos los recibireis en vuestro domicilio. El texto puede ser consultado en el web de la Fundación *Institut Català de Farmacologia* (FICF) (<http://www.icf.uab.es>), en el de la *Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* (<http://www.scmfic.org>) o en el de la *Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears* (<http://www.acmcb.es>).

También en este número:

Toxicidad de etanercept e infliximab

pàg. 2

Contribuyan a evitar el uso de fenilpropanolamina: riesgo de hemorragia cerebral

pàg. 4

Insuficiencia cardíaca asociada al uso de AINE

Los AINE pueden precipitar o descompensar una insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes susceptibles. Este efecto se debería a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el riñón, que determinaría aumento de las resistencias vasculares sistémicas, reducción de la perfusión renal, e inhibición de la excreción de sodio y agua. Un estudio sugirió que el riesgo de hospitalización por IC en pacientes tratados con diuréticos y AINE es del doble del de los que reciben diuréticos solos.¹

Recientemente un estudio de casos y controles, en el que se compararon 149 primeros ingresos

por IC con 272 pacientes sin IC también ingresados en el hospital, ha sugerido que el uso de AINE (excepto el ácido acetilsalicílico a dosis bajas) durante la semana anterior al ingreso se asocia a un riesgo del doble de ingreso por IC.² En los pacientes con antecedente de IC que habían tomado AINE, el riesgo fue diez veces más alto. Se calculó que los AINE fueron la causa precipitante de un 19% de todos los ingresos hospitalarios por IC. El riesgo era proporcional a la dosis y la semivida de eliminación del AINE. De los más utilizados en nuestro medio, los de semivida de eliminación más larga son piroxicam (50 h), meloxicam (20 h),

rofecoxib (17 h) y naproxeno (13 h); ibuprofeno y diclofenaco tienen una semivida de eliminación de unas 2 h.

Conclusión

El uso de AINE incrementa el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (IC), sobre todo en pacientes con antecedente de esta enfermedad. Dado que la IC es una causa frecuente de hospitalización y que los AINE son ampliamente utilizados, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, un aumento modesto del riesgo relativo de descompensación asociado a su uso puede tener implicaciones clínicas y de salud pública importantes. Aunque se haga un uso muy amplio, los AINE raramente son de primera elección. Los

cuadros de dolor suelen responder a los analgésicos no antiinflamatorios (paracetamol, metamizol) bien dosificados y bien pautados. En pacientes con IC, incluso compensada, hay que evitar el uso de AINE, pese a que reciban tratamiento diurético. En cualquier caso, hay que evitar los AINE con una semivida de eliminación más prolongada.

Bibliografía

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.

Toxicidad de etanercept e infliximab

Últimamente se están introduciendo en terapéutica diversos fármacos producidos por bioingeniería genética, con nuevos mecanismos de acción. Algunos son anticuerpos monoclonales, y otros no; muchos de ellos pueden actuar sobre los mediadores de diversos procesos fisiopatológicos (véase la tabla). El **etanercept** (Enbrel,) es un análogo recombinante del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) que se fija y lo bloquea. Se ha aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos con respuesta insuficiente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, y para el tratamiento de la artritis crónica juvenil activa, de curso poliarticular, en pacientes de entre 4 y 17 años que no responden al metotrexato o bien no lo toleran. Otro inhibidor del TNF utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide es el **infliximab** (Remicade,). Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino) dirigido contra el TNF, al que se une y bloquea. Está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes que no responden a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato,¹ y para el de la enfermedad de Crohn activa y fistulizante, en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

Toxicidad de etanercept e infliximab

Los efectos adversos más frecuentes del **etanercept** son las reacciones en el punto de inyección

(37%), infecciones de vías respiratorias altas (35%), formación de autoanticuerpos (ANA) y, raramente, reacciones alérgicas. El **infliximab** puede producir infecciones de vías respiratorias altas, cefalea, náusea, reacciones en el punto de inyección (17%) y, con menor frecuencia, aumento de las transaminasas. Se pueden desarrollar anticuerpos anti-infliximab y se ha sugerido que la combinación con metotrexato disminuiría su formación y alargaría la respuesta. Se han descrito casos ocasionales de formación de autoanticuerpos (antinucleares y anti-ADN) así como un síndrome análogo a lupus.² Se desconoce, de momento, si su uso prolongado puede aumentar la incidencia de otras enfermedades inmunitarias o favorecer la aparición de neoplasias.

□

tratamiento con estos dos fármacos se puede complicar con una **infección grave**, como pielonefritis, bronquitis, tuberculosis y sepsis.³ De los casos de tuberculosis, una parte importante se han descrito en España. Se deben utilizar con precaución o evitar su uso en pacientes con infecciones recurrentes o con enfermedades que predisponen a las infecciones, como la diabetes; están contraindicados en caso de infección activa. Los pacientes que presentan una infección mientras reciben el tratamiento han de ser supervisados estrechamente y, si ésta es grave, se debe retirar. En www.msc.es/agemed se puede encontrar más información sobre estas complicaciones.

Con etanercept se han notificado casos de **pancitopenia** y de **anemia aplásica**, con una fre-

cuencia aparente de 1/1.000 y 1/10.000, respectivamente.⁴ También se han descrito casos de **alteraciones desmielinizantes** del sistema nervioso central, como esclerosis múltiple, mielitis y neuritis óptica. Aunque la relación de causalidad con el fármaco no ha quedado clara, hay que tener en cuenta que la administración de otros inhibidores del TNF a pacientes con esclerosis múltiple se ha asociado a un aumento de la actividad de la enfermedad. Parece que de momento la actitud más prudente sería evitarlos en estos pacientes.

Conclusión

Etanercept e infliximab son dos inhibidores del factor de necrosis tumoral que, administrados por vía parenteral, son eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide en caso de respuesta inadecuada a los fármacos modificadores de la enfermedad. El infliximab también está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Su perfil de toxicidad todavía no es conocido del todo; se

han notificado casos de desencadenamiento o empeoramiento de infecciones, y, con etanercept, pancitopenia, anemia aplásica, y trastornos desmielinizantes. De momento, se desconoce si el uso a largo plazo de inhibidores del TNF como etanercept o infliximab podría aumentar la incidencia de otras enfermedades inmunitarias, y si podría afectar el desarrollo de neoplasias. Su prescripción se debería limitar a los pacientes que no hayan respondido claramente a dosis adecuadas de metotrexato y en los que se pueda descartar una infección latente.

Bibliografía

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

Tabla. Conceptos de biotecnología.

Gen. Secuencia de bases de ADN que codifica la síntesis de una proteína completa o de la subunidad de una proteína.

ADN recombinante. Ácido desoxirribonucleico (ADN) en el que se ha introducido nuevo material genético (procedente de otras especies), o se ha modificado la disposición de los genes en el cromosoma, en un orden diferente del de los dos progenitores. Puede ser espontáneo o inducido (por bioingeniería genética).

Bioingeniería genética. Uso de tecnología de recombinación de ADN para alterar la estructura de los genes y crear de nuevos.

Biotecnología genética. Uso de tecnología de ADN recombinante con la finalidad de alterar las células, para producir proteínas y modificadores de la respuesta biológica.

Efectores inmunitarios. Mediadores químicos que participan en la respuesta inmunitaria, como por ejemplo moléculas de adhesión, citoquinas y eicosanoides.

Citoquinas. Polipéptidos mediadores de la inflamación. Se clasifican en seis grupos: interferones, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento humanos, quimioquinas y otras. Las citoquinas reclutan y activan células específicas del sistema inmunitario.

Modificadores de la respuesta biológica. Sustancias naturales o sintéticas que modifican las respuestas biológicas a las células tumorales, o las respuestas inmunitarias.

Clon. Célula o células derivadas de una célula única por reproducción asexual, de manera que todas ellas tienen idéntica constitución genética.

Anticuerpo monoclonal (*Monoclonal antibody, MAb*). Es el anticuerpo producido *in vitro* por un clon de linfocitos. Por tanto, es un anticuerpo homogéneo, de manera que todas sus moléculas son idénticas.

Contribuyan a evitar el uso de fenilpropanolamina: riesgo de hemorragia cerebral

La fenilpropanolamina es un fármaco simpaticomimético similar a la efedrina y a la anfetamina. Es un vasoconstrictor que se ha utilizado como descongestionante nasal, a menudo en combinación con analgésicos-antipiréticos y antihistamínicos H₁, y a veces con antitusígenos, en preparados de venta sin receta para el tratamiento sintomático del resfriado y la gripe. En algunos países, sobre todo en Estados Unidos, también se utiliza como anorexígeno, y en otros se ha utilizado en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Su eficacia en estas indicaciones no está bien demostrada, y se conocen poco su farmacocinética, las relaciones dosis/respuesta, las posibles interacciones con otros fármacos y las circunstancias en las que la respuesta puede estar alterada.

La fenilpropanolamina puede aumentar las cifras de presión arterial. Hace más de 20 años se publicaron las primeras descripciones que asociaban el uso de fenilpropanolamina con casos de crisis hipertensivas y de accidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico. Se ha publicado más de una veintena de casos, la mayoría en mujeres jóvenes norteamericanas usuarias de fenilpropanolamina como anorexígeno.¹ Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos para estimar la magnitud del riesgo de hemorragia cerebral (intracerebral y subaracnoidea) en usuarios de fenilpropanolamina.² Sólo se halló un incremento significativo del riesgo de AVC hemorrágico en mujeres usuarias de fenilpropanolamina como anorexígeno.

En España la fenilpropanolamina no está aprobada como anorexígeno. Por este motivo, la Agencia Española del Medicamento ha decidido limitar la dosis máxima recomendada de fenilpropanolamina contenida en especialidades antigripales y anticatarrales a 100 mg al día, y recordar a los profesionales sanitarios que los preparados que contienen fenilpropanolamina u otros fármacos simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) están contraindicados en pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria, hipertiroidismo o tratados con IMAO, y hay que utilizarlos con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes.

Bien poca cosa para fármacos mal conocidos, de efectos inciertos y eficacia terapéutica nula, que pueden producir un efecto grave. Recuerden que las especialidades más consumidas de "anticatarrales" y "antigripales", combinaciones irracionales a dosis fijas (como Frenadol[®], Couldina, o Bisolvon compositum[®]), contienen fármacos simpaticomiméticos.

Bibliografía

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. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, 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 es independente 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 permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Suscripciones. España, 2.600 ptas. (15,63€); extranjero 18 \$.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (envíenos la fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.