

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, n.º 4
Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral en el tratamiento de la artritis reumatoide

El progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la artritis reumatoide y las nuevas técnicas de biotecnología han producido avances notables en las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento.

2 • Tribuna terapéutica

Seguridad de los antidepresivos ISRS

El aumento en la utilización de los ISRS se debe a que presentan un perfil de seguridad más favorable que el de los antidepresivos tradicionales. No obstante, tras su comercialización, se han descrito nuevas reacciones adversas, desconocidas inicialmente.

1 Utilización de medicamentos

Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral en el tratamiento de la artritis reumatoide

RESUMEN

En los últimos años se han producido cambios sustanciales en las estrategias terapéuticas de la AR, introduciéndose nuevos medicamentos que podrían suponer importantes avances en su tratamiento.

La eficacia de los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral -anti-TNF- (infliximab, etanercept y adalimumab) sobre los signos, síntomas, funcionalidad y sus efectos positivos sobre la calidad de vida y en el retraso de la progresión radiológica de las lesiones en los pacientes con AR, ha sido puesta de manifiesto en una variedad de roles, incluyendo su uso en monoterapia o en combinación junto a metotrexato en aquellos casos en que no hay una respuesta adecuada al tratamiento con los conocidos como fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME).



INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de carácter autoinmune y de etiología desconocida que presenta una evolución progresiva o con remisiones. Se caracteriza por la presencia de un cuadro de poliartritis crónica, simétrica y erosiva, que cursa con dolor e inflamación de las articulaciones y rigidez matinal. Su evolución hacia la deformidad y destrucción articular, suele ser invalidante y en algunos casos se acompaña de manifestaciones extraarticulares. Se asocia a una elevada morbilidad y a un alto grado de discapacidad funcional, con limitación de la actividad diaria y pérdida de la actividad laboral de los pacientes, deterioro de su calidad de vida y aumento de la mortalidad (1-3).

Hasta la fecha, no se dispone de tratamiento curativo para la AR, siendo el principal objetivo del mismo conseguir la remisión de la enfermedad; y, cuando menos, prevenir o controlar el daño articular y la pérdida de funcionalidad del paciente, y reducir el dolor y la inflamación. En su tratamiento se han utilizado numerosos y variados medicamentos; en líneas generales, éste se basa en la administración de fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME). Adicionalmente, y como tratamiento complementario, también se utiliza medicación sintomática: analgésicos, AINEs y corticoesteroides (4)

El progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la AR y las nuevas técnicas de biotecnología en el desarrollo de fármacos, han posibilitado en el transcurso del último decenio el desarrollo de terapéuticas farmacológicas dirigidas a la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF- α) -infliximab, etanercept y adalimumab- han originado un cambio importante en el tratamiento de diferentes patologías, como es el caso de los pacientes con AR que no responden de forma adecuada al tratamiento convencional (4-6).

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- α)

El TNF- α es una potente citoquina pro-inflamatoria que origina múltiples efectos al intervenir en muchos de los procesos inflamatorios implicados en la AR, incluyendo la activación y proliferación celular, apoptosis y la regulación del movimiento linfocitarios. Se trata de una proteína soluble compuesta de tres subu-

nidades idénticas que, junto a la interleucina 1b, constituye la principal citoquina pro inflamatoria implicada en la patogénesis de la AR y de otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis (5-7).

En el caso de la AR, el TNF- α secretado por los macrófagos sinoviales estimula la proliferación de sinoviocitos y la producción de colagenasas lo que acarrea la degradación del cartilago articular, la resorción ósea y la inhibición de la síntesis de proteoglicanos. Además, induce la expresión de diversas moléculas de adhesión, aumentando el reclutamiento de células inflamatorias y la liberación de otras citoquinas (5,6).

LOS ANTAGONISTAS DEL TNF- α

Hasta la fecha se han desarrollado dos estrategias terapéuticas para la neutralización del TNF- α : la utilización de anticuerpos monoclonales o receptores solubles. En el caso del infliximab se trata de una inmunoglobulina Ig G1 quimérica conteniendo un 75 y 25% de secuencias humanas y murinas respectivamente. Por su parte adalimumab es una Ig G1 humana, mientras que el etanercept es una proteína de fusión consistente en el receptor p75 del TNF- α acoplado a la fracción Fc de una Ig G humana; esta estructura le confiere un aumento de la vida media de la proteína con relación al receptor soluble original (5,6).

Las anteriores diferencias estructurales explicarían también la existencia de algunas especificidades en su mecanismo de acción entre los anteriores fármacos. Así, el infliximab se une tanto a las formas inactivas (monoméricas) como a las activas (triméricas) del TNF- α ; mientras que, etanercept se une esencialmente a las activas (8). Por otra parte, el infliximab forma complejos estables con el TNF- α soluble y etanercept tiene tendencia a formar complejos inestables, siendo sólo este último capaz de neutralizar al TNF- α (linfo-toxina) (9). Otras consecuencias de estas diferencias estructurales es que infliximab y adalimu-

mab, pero no el etanercept, fijan el complemento y como consecuencia pueden lisar las células que expresan el TNF- α en su membrana (6).

La administración de adalimumab y etanercept se realiza por vía subcutánea cada una o dos semanas; mientras que, infliximab se administra por infusión intravenosa cada 2,6 y 8 semanas (7) (Tabla 1).

EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA AR

La eficacia de los anti-TNF sobre los signos, síntomas, funcionalidad y sus efectos positivos sobre la calidad de vida y el retraso de la progresión radiológica de las lesiones en los pacientes con AR, ha sido puesta de manifiesto en una variedad de roles, incluyendo su uso en monoterapia o en combinación junto a metotrexato (MTX) en aquellos casos en que no hay una respuesta adecuada al tratamiento con los conocidos como fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME) (5-7). Hasta la fecha no se dispone de estudios en los que se hayan realizado comparaciones directas entre los anti-TNF disponibles, por lo que no puede establecerse que uno de los agentes disponibles sea más eficaz que el resto (7).

Infliximab

Diversos estudios, incluyendo el estudio ATTRACT que incluía 408 pacientes con AR activa en tratamiento con MTX, han mostrado su eficacia (10-12). Por otra parte, también existen evidencias de su eficacia para ralentizar la destrucción osteoarticular, existiendo ciertos pacientes en los que su administración junto a MTX detuvo prácticamente la progresión radiológica de la enfermedad (13). Al mismo tiempo, según los resultados del estudio clínico controlado ASPIRE la administración precoz de esta combinación durante un año en pacientes con formas iniciales de AR (≤ 3 años), produciría mayores beneficios clínicos, radiológicos y funcionales que el tratamiento con MTX sólo (14).

Etanercept

Como ocurría con infliximab, también se dispone de varios estudios clínicos en los que se ha puesto de manifiesto la eficacia de etanercept como tratamiento de la AR (15-19). Dicha eficacia parece comparable a la de MTX, si bien, el efecto de inicio de la terapia es bastante más rápido que con éste; por otra parte, etanercept también es eficaz en pacientes que no presentan una respuesta adecuada a MTX sólo. En un estudio comparativo frente a MTX, a los dos años, las alteraciones osteoarticulares fueron menores en el grupo tratado con etanercept (20).

Adalimumab

Se trata de la incorporación más reciente al grupo de agentes biológicos anti-TNF, habiendo demostrado su eficacia en ensayos a doble ciego, controlados frente a placebo, en pacientes con AR activa de carácter moderada a grave tanto en monoterapia como asociado a MTX (21-24).

SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS

Al tratarse de medicamentos relativamente nuevos su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido (7). En los estudios clínicos realizados el tratamiento con agentes anti-TNF fue, en general, bien tolerado siendo el efecto adverso más frecuente la aparición de reacciones en el lugar de inyección o tras la perfusión, en el caso de infliximab; si bien, su uso ha originado efectos adversos graves (6,25-27).

De manera que su utilización se ha asociado a un aumento en la incidencia de infecciones graves (tuberculosis, aspergilosis, citomegalovirus, criptococosis y *Pneumocystis carinii*, etc.) como consecuencia de un déficit en la inmunidad celular. El tratamiento con anti-TNF se asocia a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (6) que, en una proporción significativa de los pacientes, se presenta bajo formas de localización extrapul-

INDICACIONES APROBADAS DE LOS ANTI-TNF EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Medicamento	Indicaciones	Vía de administración	Dosis
Adalimumab (Humira®)	Artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, en combinación con MTX. En monoterapia, en caso de intolerancia a MTX, o cuando el tratamiento con MTX no sea posible.	Inyectable / S.C.	Adultos: 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.
Etanercept (Enbrel®)	Artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, en combinación con MTX. En monoterapia, en caso de intolerancia a MTX, o cuando el tratamiento con MTX no sea posible.	Inyectable / S.C.	Adultos (18-64 años): 25 mg dos veces a la semana ó 50 mg/semana.
Infliximab (Remicade®)	Artritis reumatoide: En combinación con MTX, en pacientes con enfermedad activa y respuesta insuficiente al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad (incluido MTX). Así como, pacientes con enfermedad activa, grave y progresiva no tratados con MTX u otros fármacos modificadores de la enfermedad.	Inyectable / I.V.	Artritis reumatoide: 3 mg/kg durante 2 h, seguido de infusión de 3 mg/kg a las 2 y 6 semanas de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

MTX: Metotrexato

Tabla 1. Tomada de 25-27.

monar, y en algunos casos diseminada. Dada esta situación es necesario investigar la posible presencia de una tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento de los anti-TNF; y en caso necesario, iniciar una profilaxis antituberculosa antes de comenzar (6,25-28).

Aunque inicialmente se postuló que el tratamiento con anti-TNF podría resultar beneficioso para los pacientes con insuficiencia cardiaca, en el transcurso de los estudios realizados con infliximab, en los que se utilizaron dosis del doble de la dosis máxima aprobada, se observó un aumento tanto en la mortalidad como en los ingresos hospitalarios por descompensación cardiaca, aspecto que también se puso de manifiesto en algunos estudios con etanercept (6,28,29). Ante esta situación se suspendieron los ensayos clínicos en curso con infliximab y etanercept, modificándose el apartado de seguridad (que es común para los tres anti-TNF disponibles) contraindicando su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca de grado III-IV y utilizarlos con precaución en los de grado I-II (30).

La utilización de agentes anti-TNF produce un aumento en la frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica), con una incidencia de hasta cinco veces superior a la observada en la población general. Hasta la fecha, los datos disponibles no permiten establecer una relación casual definitiva, aunque se recomienda evitar su administración en pacientes con este tipo de enfermedades y, en su caso, interrumpir el tratamiento (6,2).

Con respecto a las manifestaciones de autoinmunidad, y en el caso de etanercept e infliximab, alrededor de un 15% de los pacientes tratados con estos fármacos desarrollan anticuerpos neutralizantes sin que este hecho tenga aparentemente efecto sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento, siendo los casos de lupus asociados al tratamiento con anti-TNF excepcionales (6,28). Aunque infliximab y adalimumab parecen presentar una mayor incidencia de desarrollo de anticuerpos respecto a etanercept, no está establecida la importancia de este hallazgo en cuanto a su eficacia clínica; además, en la práctica clínica, al utilizarse en terapia combinada junto a MTX, disminuye la incidencia de desarrollar anticuerpos neutralizantes (28).

De acuerdo con los datos disponibles, no parece que la utilización de anti-TNF en el tratamiento de la AR aumente la incidencia de cáncer; en particular, las de origen linfoproliferativo, cuyo riesgo ya se ve muy aumentado per se en los pacientes con AR grave (6,7,28,29,31). No obstante, los resultados de una reciente revisión sistemática muestran que la incidencia de neoplasias (incluyendo las hematológicas) parece ser significativamente más frecuente entre los pacientes en

tratamiento con anti-TNF a dosis altas, con respecto a los que recibieron dosis más bajas (32).

Según los resultados de alguno de los estudios clínicos, y la información sobre seguridad que figura en la ficha técnica, los anti-TNF podrían asociarse –con baja o muy baja frecuencia– a la aparición de diversos efectos adversos hematológicos, como: anemia, leucopenia, plaquetopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica y hemolítica y púrpura trombocitopenica (25-28).

ALGUNOS ASPECTOS PRÁCTICOS (Ver tabla 2)

Antes de iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF deben completarse las inmunizaciones pendientes; en este sentido es importante señalar que no pueden administrarse vacunas conteniendo gérmenes vivos, no existiendo contraindicación para la administración de la vacuna de la gripe o la antineumocócica. (7,25-28).

Asimismo, y antes de iniciar el tratamiento, resulta obligada la realización de una exploración para detectar la presencia de una tuberculosis latente. En los exámenes periódicos se investigará la presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca o de infección pulmonar, así como realizar determinaciones hematológicas para vigilar la posible aparición de discrasias sanguíneas (7,25-28).

La aplicación de hielo o la utilización de analgésicos (paracetamol) y antihistamínicos resultan medidas adecuadas para el tratamiento de las reacciones locales de carácter leve que aparezcan en el punto de inyección. La rotación en los lugares de aplicación puede resultar también una estrategia útil para evitar estas manifestaciones cutáneas; así como, en el caso de infliximab, la ralentización de la velocidad de infusión (7,25-28).

El desarrollo de infecciones localizadas o sistémicas supone la interrupción del tratamiento con anti-TNF; no obstante, el tratamiento puede reiniciarse tras su resolución. Debe establecerse el estado serológico de los pacientes que, durante el transcurso de la terapia, se expongan al virus de la varicela o herpes. Aquellos que sean seronegativos deberán recibir tratamiento con inmunoglobulina anti varicela-zoster para prevenir la posible diseminación de la infección (7,25-28).

Resulta prudente, en los pacientes que deban someterse a intervenciones de cirugía mayor, interrumpir el tratamiento anti-TNF hasta que disminuya el riesgo de aparición de infecciones postoperatorias. En el caso de intervenciones menores, incluyendo las intervenciones dentales, no se precisa la suspensión del tratamiento (7,25-28).

ALGUNOS ASPECTOS PRÁCTICOS

Actualizar vacunaciones, incluyendo la vacuna de la gripe.
Evitar vacunas conteniendo virus vivos durante el tratamiento

Examen clínico para investigar el desarrollo de insuficiencia cardiaca o de sepsis pulmonar

Vigilar la aparición de efectos adversos.

Suspender el tratamiento en caso de:

- manifestaciones de hipersensibilidad
 - infección activa
 - neoplasias
 - embarazo o lactancia
 - empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
 - cirugía mayor
-

Tabla 2. (Tomada de 7)

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Aunque puedan existir sutiles diferencias en cuanto a su perfil de seguridad y su utilidad potencial en terapéutica, en la práctica, en el tratamiento de la AR los resultados obtenidos con los tratamientos con los anti-TNF disponibles parecen ser equivalentes (6,33). Dado que no existen estudios en los que éstos se hayan comparado de forma directa, no puede establecerse si un agente resulta más eficaz que otro; adicionalmente, los resultados de varios estudios observacionales y revisiones sistemáticas (34), apoyan la existencia de una eficacia equivalente en el tratamiento de la AR (35).

Otro hecho de interés en este sentido, es que –en la práctica– algunos pacientes que no responden al tratamiento con uno de estos fármacos pueden hacerlo con otro diferente (6,33).

De manera que, a la vista del conocimiento disponible, y además de la eficacia, la selección del agente anti-TNF a utilizar en cada paciente vendrá dada por otros factores, incluyendo: las preferencias del propio paciente, la tolerabilidad al MTX, el coste del tratamiento y la disponibilidad y organización de los propios servicios sanitarios en los que éste se administra (6,7,24).

SITUACIÓN EN NUESTRO MEDIO

Ante la incorporación en la terapéutica de las nuevas terapias biológicas el Servicio Andaluz de Salud para optimizar la utilización de estos fármacos, dado su elevado coste económico, ha procedido a crear la denominada Comisión Asesora Central para el uso racional de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, como órgano de asesoramiento para establecer las indicaciones y normas de uso de estos medicamentos. Dicha comisión asesora ha procedido a elaborar un protocolo que establece los criterios para recibir tratamiento, formando parte de la misma especialistas en reumatología propuestos por la Sociedad Española de Reumatología. Asimismo, y en cada hospital donde se utilicen estos tratamientos, se ha creado una comisión asesora local encargada de valorar la adecuación de las solicitudes recibidas por parte de los facultativos especialistas a los criterios establecidos por la comisión asesora central y derivar las solicitudes de tratamiento y los informes correspondientes a la Comisión Asesora Central que es la encargada de emitir su dictamen autorizando o denegando las solicitudes de los tratamientos (35).

En Andalucía, para la elaboración del protocolo de utilización de las terapias anti-TNF en pacientes con AR se han revisado los principales consensos existentes tanto en nuestro medio (36) como en el ámbito internacional (37,38). Considerándose que un paciente con AR puede ser candidato a recibir terapia con agentes anti-TNF cuando tras recibir tratamiento con al menos dos de los fármacos FAME más relevantes (MTX, leflunomida, sulfasalazina) durante un período de al menos 3 meses (en monoterapia o en combinación), siempre que uno de éstos haya sido MTX a la dosis máxima tolerada (20-25 mg/semana) y no se haya alcanzado el objetivo terapéutico o no pueda continuarse el tratamiento con alguno de los FAME como consecuencia de la aparición de efectos adversos intolerables (35).

No obstante, también se considera justificada el tratamiento anti-TNF cuando pese a haber respuesta al tratamiento con al menos dos de los anteriores FAME, haya presentado una progresión significativa de las lesiones radiológicas en los últimos dos años (35).

El objetivo terapéutico es alcanzar la remisión definida según los criterios establecidos por el consenso EUROLAR (38). En ausencia de remisión se considera que existe una respuesta satis-

factoria cuando el tratamiento logra un DAS28 (Disease Activity Score) menor de 3,2 ó una disminución del DAS28 > 1,2 desde el inicio del tratamiento. Se establece un seguimiento de la evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento a lo seis meses de iniciado el mismo, y a continuación cada 12 meses.

El protocolo también contempla las situaciones en que estaría indicado el cambio del fármaco anti-TNF en caso de fracaso terapéutico (cuando no se alcance el objetivo terapéutico perseguido) o ante la aparición de reacciones adversas intolerables para el paciente. En los pacientes con formas graves de la enfermedad en los que se haya probado todos los tratamientos disponibles y no exista otra opción de tratamiento, se podrá mantener éste último aunque no se haya alcanzado una respuesta satisfactoria, siempre que se haya obtenido una respuesta de al menos ACR 20, de acuerdo con el consenso de la Sociedad Española de Reumatología (1); o bien, presenten un DAS28 entre 3,2 y 5,1, y un aumento superior a 1,2 desde el inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF (35).

CONCLUSIONES

- En los últimos años se han producido cambios sustanciales en las estrategias terapéuticas de la AR, introduciéndose nuevos medicamentos que podrían suponer importantes avances en su tratamiento.
- Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) –especialmente, MTX, leflunimida y sulfasalazina– son considerados como tratamiento de primera línea de la AR, junto a la administración de AINEs como tratamiento sintomático. Los corticosteroides se consideran también como otra posibilidad de tratamiento sintomático alternativo a los AINEs o en asociación con éstos.
- Diversos estudios clínicos, han mostrado la eficacia de los frente a placebo como monoterapia o asociados a MTX en pacientes con AR activa refractaria –al menos– al tratamiento con un FAME, incluido MTX. Según estos estudios, los anti-TNF pueden reducir la actividad de la enfermedad, la inflamación de las articulaciones y prevenir el daño articular, siendo su efecto de aparición más rápida y posiblemente más prolongado que el obtenido con los FAMEs.
- En ninguno de los ensayos publicado se han realizado comparaciones entre infliximab, etanercept y adalimumab. No existen datos suficientemente concluyentes que permitan apoyar que alguno de los actuales fármacos anti-TNF presente ventajas en cuanto a su perfil de seguridad respecto a los demás agentes, ni en términos globales, ni en términos de aplicabilidad a subgrupos de pacientes.

- En Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud ha creado una Comisión Asesora como órgano de asesoramiento para establecer las indicaciones y normas de uso de estos medicamentos. Dicha comisión asesora ha procedido a elaborar un protocolo que establece los criterios para recibir tratamiento con los fármacos anti-TNF.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Grupo GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología, editores. Barcelona. 2001.
- 2- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 328-46.
- 3- Lee DM et al. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358(9285): 903-11.
- 4- Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. *Bol Ter Andal* 2003; 19(4): 13-6.
- 5- McColl G. Tumour necrosis factor alpha inhibitors for the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Aus Prescr* 2004; 27(2): 43-6.
- 6- Martin T. Anticorpos anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires? *Rev Franc Allergol Immunol Clin* 2006; 46: 261-6.
- 7- Lu T. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. *Aus Prescr* 2006; 29(3): 67-70.
- 8- Banner DW et al. Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNF beta complex: implications for TNF receptor activation. *Cell* 1993; 73: 431-5.
- 9- Mohler KM et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 151: 1548-61.
- 10- Maini RN et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-9.
- 11- Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594-602.
- 12- Maini RN et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4): 1051-65.
- 13- Breedveld FC et al. Infliximab in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 149-55.
- 14- St Clair EW et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3432-43.
- 15- Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 141-7.
- 16- Moreland LW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 478-86.
- 17- Moreland LW et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1238-44.
- 18- Weinblatt ME et al. A trial etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 253-9.
- 19- Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1586-93.
- 20- Genovese MC et al. Etanercept vs methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1443-50.
- 21- Den Broeder A et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human antitumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2288-98.
- 22- Van de Putte LB, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5): 508-16.
- 23- Weinblatt ME et al. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the Armada trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35-45.
- 24- Keystone EC et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human antitumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1400-11.
- 25- Ficha Técnica de Remicade®. Laboratorios Schering Plough, 1999.
- 26- Ficha Técnica de Enbrel®. Laboratorios Wieht Farma, 2005.
- 27- Ficha Técnica de Humira®. Laboratorios Abbot, 2005.
- 28- Evaluación de la seguridad de fármacos anti-TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab). *Alerta Farmacovig* 2007; 34: 5/1-8/IV.
- 29- Keystone EC. Safety of biological therapies – an update. *J Rheum* 2005; 32(Suppl 74): 8-12.
- 30- Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre insuficiencia cardiaca por infliximab (26-10-2001). Disponible en: <http://www.agedem.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Ninifliximab.htm>
- 31- Wolfe F et al. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2005; 34(6): 1740-51.
- 32- Bongartz T et al. Anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19): 2275-85.
- 33- Mpfu S et al. Anti-TNF- α therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology* 44(3): 271-3.
- 34- Hochberg MC et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agent's adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): II13-6.
- 35- Servicio Andaluz de Salud. Creación de las comisiones asesoras para el uso racional de los medicamentos utilizados en enfermedades reumáticas inflamatorias en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Resolución SC 2/05 de 25 de enero de 2005.
- 36- Rodríguez Valverde V et al. IIIª Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2006; 2(Supl 2): s52-s59.
- 37- Update of the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 157-63.
- 38- Furst DE et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): II2-9.

Seguridad de los antidepresivos ISRS

En la actualidad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el grupo de antidepresivos más utilizados, debido a su buen perfil de seguridad; si bien, tras su comercialización, se han ido describiendo nuevas reacciones adversas, desconocidas inicialmente. El objetivo de este artículo es dar a conocer ciertos aspectos del perfil de seguridad de estos fármacos que pueden resultar menos conocidos, entre los que se encuentran: la aparición de hemorragia digestiva alta, hiponatremia, disfunción sexual, aumento de riesgo de suicidio, osteoporosis; así como ciertos riesgos asociados a su uso durante el embarazo y lactancia.



Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son actualmente los antidepresivos más utilizados en todo el mundo. El consumo registrado en España de estos fármacos —a través del Sistema Nacional de Salud— en el 2004 se estimó en 33,4 DDD/1.000 habitantes/día, suponiendo el 75% del consumo total de antidepresivos (1). El aumento en su utilización parece deberse a su perfil de reacciones adversas (RA), más favorable que el de los antidepresivos tradicionales. En los últimos años este tema suscita controversia, al haberse descrito tras su comercialización nuevas RA desconocidas inicialmente. En concreto, la hemorragia digestiva alta, hiponatremia, disfunción sexual, el aumento del riesgo de suicidio en adultos, etc. que a continuación vamos a describir (2).

Hemorragia digestiva alta: Los ISRS, al inhibir la recaptación de serotonina también alteran los depósitos de ésta en las plaquetas —necesaria para la agregación plaquetaria— lo que produciría un mayor riesgo de episodios de hemorragia (2,3). Así, tras la administración de antidepresivos ISRS se ha descrito la aparición ocasional de hemorragia digestiva alta (HDA) (2). Estimándose en varios estudios observacionales que el uso de estos fármacos triplica el riesgo de hemorragia gastrointestinal; si bien, el riesgo absoluto continúa siendo bajo (3). La HDA aparece con un rango de frecuencia de 1/100-1/1.000 pacientes/año de exposición, situándose los pacientes de mayor edad en el rango superior (1). Los pacientes tratados con ISRS y de forma concomitante con ácido acetilsalicílico u otros AINEs presentan un riesgo superior de sangrado (1,3). En estos casos se recomienda utilizar el AINE de menor gastrolesividad a las dosis más bajas posibles; estando justificada la gastroprotección en estas circunstancias (1,4).

Hiponatremia: La hiponatremia se define como la concentración plasmática de sodio inferior a 130 mEq/L, manifestándose clínicamente por: náuseas, malestar, seguido de cefalea, letargo, calambres musculares, desorientación y agitación; apareciendo convulsiones, coma y parada respiratoria, cuando las concentraciones de sodio alcanzan cifras inferiores a 120 mEq/L (5).

En diversos estudios observacionales (series de casos, estudios de casos y controles) y en un ensayo clínico prospectivo se han descrito casos de hiponatremia secundaria al tratamiento con un ISRS, oscilando la incidencia de ésta entre 0,5%-32%. Al parecer, el mecanismo de esta RA es secundario al desarrollo del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Considerando como factores de riesgo que facilitan su desarrollo: la edad avanzada, sexo femenino, uso concomitante de diuréticos, el bajo peso y la disminución de la concentración plasmática de sodio. Puede aparecer durante las primeras semanas tras iniciar el tratamiento, y suele resolverse en las dos semanas posteriores tras su interrupción. El

tratamiento de esta RA, incluye: restricción de agua, provocar una diuresis leve mediante la administración de un diurético del asa (ej.: furosemida, 20-40 mg/6-12 horas); y, en los casos más graves, dosis más altas de diuréticos de asa y solución salina hipertónica (5).

Disfunción sexual: La disfunción sexual (disminución de la libido, disfunción orgásmica, problemas eréctiles y eyaculatorios) es una RA frecuentemente descrita con todos los antidepresivos, que afecta el estilo de vida de los pacientes y repercute en el cumplimiento del tratamiento (6). En ocasiones, resulta difícil de identificar, al constituir un síntoma asociado a la propia depresión, mejorando tras la retirada del fármaco. Se ha descrito con relativa frecuencia asociada a los ISRS; si bien, la incidencia ha variado en función del método de detección utilizado (7), oscilando según los distintos estudios entre un bajo porcentaje y valores superiores al 80% (8). Por el momento, no se dispone de evidencias que apoyen que existan diferencias significativas en la incidencia de esta RA entre los distintos ISRS (6); no obstante, parece ser la paroxetina la que se asociaría a un mayor riesgo de disfunción sexual (8).

Se han propuesto diferentes estrategias para el tratamiento de la disfunción sexual ocasionada por los ISRS; si bien, se precisa de estudios adicionales al ser el número de ensayos que evalúa cada intervención insuficiente para apoyar los posibles beneficios de cualquiera de ellas (6). Una opción propuesta consiste en reducir la dosis administrada de antidepresivo, en la medida de lo posible. Como algunos pacientes desarrollan tolerancia, cabe esperar un tiempo hasta la mejora del problema. En los hombres se podría iniciar tratamiento con sildenafil (50-100 mg), especialmente en los que presentan disfunción eréctil; y, de forma alternativa se podría cambiar al tratamiento con otro antidepresivo que se haya asociado en menor grado a disfunción sexual, como podría ser mirtazapina o bupropión. Por último, en los pacientes que no responden a las estrategias anteriores se podría utilizar la buspirona (5-20 mg/3 veces/día), aunque los resultados obtenidos no hayan sido concluyentes (2, 6, 7).

Aumento de riesgo de suicidio en adultos: La relación existente entre riesgo de suicidio y antidepresivos ISRS resulta difícil de establecer debido a la baja incidencia de esta RA (2). Actualmente existen opiniones contradictorias en relación al efecto de los antidepresivos ISRS sobre el riesgo de suicidio. Así, hay autores que señalan que su uso aumenta el riesgo de suicidio al inicio del tratamiento, mientras que otros indican que su empleo ha reducido las tasas de suicidio. Algunos metanálisis han puesto de manifiesto la existencia de un aumento de la ideación suicida y de intentos de suicidio asociado al uso de ISRS; mientras que la información proveniente de los ensayos clínicos no apoya que aumenten el riesgo de suicidio, si bien los ensayos clínicos presentan escaso poder para detectar esta RA. Finalmente, en la

mayoría de los estudios observacionales realizados tampoco se han encontrado diferencias de riesgo entre los antidepresivos ISRS y los tricíclicos; por su parte, en los estudios ecológicos (la unidad de análisis corresponde a poblaciones o comunidades geográficamente bien delimitadas) o bien se observa una reducción de los suicidios relacionada con el aumento de las prescripciones de ISRS, o no se observa ningún efecto (9).

A pesar de que los resultados de los distintos tipos de estudios no sean concluyentes, al prescribir un ISRS hay que tener en cuenta que estos fármacos pueden aumentar el riesgo de suicidio al inicio del tratamiento (10); y, por ello, es importante realizar un seguimiento de la aparición de ideación suicida en las primeras semanas de tratamiento, sobre todo cuando se considere que existe mayor riesgo o en menores de 30 años (2, 9, 10). Aunque pueda existir incertidumbre sobre el riesgo de suicidio inducido por el tratamiento antidepresivo, no la hay sobre el riesgo asociado a la depresión no tratada, que oscila entre 2,2%-15% según la población considerada (11).

Osteoporosis: En dos estudios recientemente publicados se ha observado que el uso de antidepresivos ISRS —pero no el de otros antidepresivos— se asociaría a la pérdida de masa ósea (12, 13). Así, en un estudio de cohortes prospectivo sobre el estudio de fracturas osteoporóticas, realizado en 2.722 mujeres de edad avanzada, se observó que la densidad mineral ósea (DMO) global se redujo un 0,82% por año en las mujeres tratadas con ISRS, frente a un 0,47% en las no tratadas o en las que utilizaban antidepresivos tricíclicos. Observándose que el uso de ISRS se asociaría a una mayor tasa de reducción de la masa ósea en la cadera (12). En otro estudio de cohortes, realizado en 5.995 hombres de edad avanzada, la DMO media entre los pacientes tratados con un ISRS fue un 3,9% inferior en la cadera y un 5,9% inferior en columna lumbar que en los no tratados (13).

Uso en niños y adolescentes: Se dispone de diversas evidencias que señalan que la utilización de antidepresivos en la población infantil y juvenil se asocia con un aumento de riesgo de suicidio. Conviene recordar que, los antidepresivos no están autorizados para tratar la depresión mayor en esta población, a excepción de fluoxetina, pero sólo como coadyuvante de psicoterapia y en ciertas condiciones. Al igual que ocurre en los pacientes adultos, en cualquier situación en la que se administre un tratamiento antidepresivo a un paciente infantil o juvenil, debería vigilarse estrechamente la posible aparición de ideas o conductas suicidas (14).

Uso durante el embarazo y lactancia: La depresión es frecuente durante el embarazo y puerperio. Los antidepresivos ISRS parecen ser el tratamiento de elección; si bien, no están exentos de producir RA en el niño (15). Aunque, los resultados de diversos estudios han puesto de manifiesto que la utilización de ISRS durante el

embarazo no se asociaría a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas mayores, se dispone de algunos datos recientes que indican una posible asociación entre el tratamiento con paroxetina y el desarrollo de malformaciones cardíacas, recomendándose evitar su uso en mujeres que planeen iniciar un embarazo (15,16). No obstante, otros autores señalan (17) que los resultados de dos estudios recientes sobre la teratogenicidad de los ISRS (18,19) ofrecen resultados contradictorios, no pudiéndose concluir con rotundidad que ésta tenga relevancia clínica (17).

La exposición a los ISRS al final del embarazo supone un mayor riesgo para el neonato de presentar ciertas alteraciones: inquietud, alteración del tono muscular, llanto débil o ausente, dificultad respiratoria, hipoglucemia, puntuación baja en la prueba de Apgar y convulsiones (16). La fluoxetina es el ISRS con el perfil de riesgo más establecido durante el embarazo; la sertralina ofrece un buen perfil de seguridad tanto en el embarazo como en la lactancia; mientras que, el uso de paroxetina debería evitarse en mujeres embarazadas o que planeen un embarazo; siendo más limitada la experiencia con otros ISRS. En relación a la lactancia materna, se dispone de escasa información, siendo sertralina o fluvoxamina los ISRS de elección si se decide continuar con la lactancia (2, 20).

CONCLUSIONES

- Diversos estudios observacionales han puesto de manifiesto la aparición ocasional de casos de hemorragia digestiva alta tras la administración de ISRS. El riesgo absoluto es bajo, aunque se ve aumentado en pacientes que utilizan un AINE, especialmente en ancianos o pacientes con antecedentes de hemorragia.
- La hiponatremia se ha descrito en diversos estudios tras el uso de los ISRS, oscilando su incidencia entre 0,5%-32%. Los factores de riesgo que facilitan su desarrollo, son: edad avanzada, sexo femenino, uso concomitante de diuréticos, bajo peso y niveles bajos en la concentración plasmática de sodio.

- La disfunción sexual se ha descrito frecuentemente asociada al tratamiento con antidepresivos, no disponiéndose de evidencias que señalen diferencias significativas a este respecto. Posiblemente sea la paroxetina la que suponga un mayor riesgo.
- El aumento de riesgo de suicidio en pacientes adultos tratados con ISRS resulta un tema controvertido y difícil de establecer debido a su baja incidencia. Mientras que para unos autores aumentarían el riesgo, otros indican que lo reducen. A pesar de que los resultados de los estudios no sean concluyentes, al prescribir un ISRS en pacientes con depresión hay que realizar un seguimiento de la ideación suicida en las primeras semanas del tratamiento.
- En dos estudios recientemente publicados se ha observado que el uso de antidepresivos ISRS, pero no el de otros antidepresivos, se asocia a un aumento en la pérdida de masa ósea.
- Se dispone de diversas evidencias que señalan que la utilización de antidepresivos en la población infantil y juvenil se asocia con un aumento de riesgo de suicidio. Los antidepresivos no están autorizados para tratar la depresión mayor en esta población, a excepción de fluoxetina, que cuenta con la indicación sólo como coadyuvante de la psicoterapia.
- La depresión es frecuente durante el embarazo y puerperio, y puede requerir tratamiento farmacológico. Aunque los ISRS son el tratamiento de elección, su uso no está exento de riesgos para el niño durante el embarazo y lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- De Abajo FJ et al. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 304-10.
- 2- Nuevos datos de seguridad de antidepresivos ISRS. *Infac* 2007; 15(2).
- 3- Do SSRIs cause gastrointestinal bleeding? *Drug Ther Bull* 2004; 42(3): 178.
- 4- Paton C et al. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2005; 331: 529-30.

- 5- Spinler JS et al. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618-22.
- 6- Rudkin L et al. Estrategias para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por antidepresivos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 7- Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction (Drug Consults). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado* (Vol. 133. Edition expires [09/2007]).
- 8- Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006. p. 3109-17.
- 9- Hall WD. How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *Lancet* 2006; 367: 1959-62.
- 10- Gunnell D et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330(7488): 385-8.
- 11- Friedman RA et al. Expanding the black box-depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N Engl J Med* 2007; 356: 2343-6.
- 12- Diem SJ et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med* 2007; 167: 1240-5.
- 13- Haney EM et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1246-51.
- 14- Antidepresivos y riesgo de suicidio en los jóvenes. *Bol Ter Andal* 2006; 22(4): 15-6.
- 15- Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding has both benefits and risks. *Drugs Ther Perspect* 2006; 22(3): 22-6.
- 16- Ramió X et al. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 194-6.
- 17- Greene MF. Teratogenicity of SSRIs - serious concern or much ado about little? *N Engl J Med* 2007; 356: 2732-3.
- 18- Louik C et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-83.
- 19- Alwan S et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2684-92.
- 20- Gentile S et al. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf* 2007; 30: 107-21.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.^a Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Mari, Pablo Paneiro Hidalgo, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S. L. Granada.
IMPRESION: Gráficas Alhambra. Granada.