

També en aquest número:

Tractament de l'oxiürosi durant la gestació

pàg. 3

bg

Inhibidors de la bomba de protons i possible risc de fractura

Des de la seva comercialització a Espanya a principis dels anys noranta, els inhibidors de la bomba de protons (IBP) han estat els fàrmacs de referència per al tractament de l'úlcera pèptica i del reflux gastroesofàgic. També s'usen moltes vegades com a "protecció gàstrica", sovint de manera injustificada. Els resultats d'estudis recents suggereixen que l'ús d'IBP

s'associa a un augment del risc de fractura osteoporòtica (vegeu el Quadre). Atès que l'ús d'aquests fàrmacs està molt estès (99 DDD per 1.000 habitants i dia a Catalunya), i que una proporció elevada de pacients els pren des de fa molt temps, com a acompanyants d'altres fàrmacs, aquest risc pot tenir un fort impacte sobre la incidència de fractures en gent gran.

- L'any 2006 en un estudi en persones de més de 50 anys, a partir de la base de dades d'atenció primària britànica GPRD (de 1987 al 2003), es va observar que l'ús prolongat d'IBP, sobretot a dosis altes, podria augmentar el risc de fractura de maluc. Els pacients tractats durant més d'un any amb IBP tenien un 44% més de risc de fractura de maluc que els no tractats. El risc augmentava amb la durada del tractament, de manera que augmentaria en un 59% als 4 anys.¹

Aquestes estimacions es basaven en la informació sobre 13.556 casos de fractura de maluc i 135.386 controls sense fractura. La taxa d'**incidència de fractura de maluc va ser de 4 per 1.000 persones i any entre els tractats amb IBP durant més d'un any i d'1,8 per 1.000 persones i any entre els no tractats.**

L'ús d'antihistamínics H₂ es va associar a un augment, tot i que menor, del risc de fractura.

- En un estudi danès l'ús d'IBP durant l'any anterior es va associar a un **increment d'un 45% del risc de fractura de maluc**. No s'hi va observar relació amb la durada ni amb la dosi.²
- El 2008, un nou estudi, realitzat a Canadà, basat en l'anàlisi de 15.792 casos de fractura presumptivament osteoporòtica i gairebé 50.000 controls sense fractura, ha confirmat aquestes troballes. L'ús d'IBP augmentaria de manera significativa el risc de fractura osteoporòtica només després d'una exposició prolongada, de 5 a 7 anys.³

S'hi va trobar un **augment d'un 62% del risc de fractura de maluc al cap de cinc anys d'ús**, i un augment d'un 92% del de qualsevol tipus de fractura al cap de set anys.

Es van excloure els casos i controls que prenen medicació per a l'osteoporosi, i això fa més convincents les troballes.

- En dos estudis de cohorts en més de 5.000 homes i més de 5.000 dones de més de 65 anys realitzat a Estats Units, amb més de 5 anys de seguiment, s'hi va trobar un **augment d'un 34% del risc de fractura no vertebral (i també específicament de fèmur) en dones usuàries d'IBP**.⁴

En homes s'hi va veure un **augment del risc de fractura no vertebral, de 49%**, entre els que no prenen suplement de calci.

S'ha suggerit que aquests fàrmacs, a causa de la hipoclorhídria que produeixen, podrien alterar l'absorció gastrointestinal del calci i, a llarg termini, augmentarien la pèrdua de massa òssia i el risc de fractura.⁵ Malauradament, però, no es coneixen els efectes d'un tractament prolongat amb IBP sobre la densitat mineral òssia, perquè els estudis que avaluen aquesta qüestió són limitats i és possible que altres factors hagin pogut contribuir a l'augment observat del risc de fractura.

En una nota informativa, el sistema australià de farmacovigilància (ADRAC) comenta que només ha rebut dues notificacions de casos de fractura patològica i/o osteoporosi en pacients tractats amb un IBP, en un dels quals l'IBP era l'únic fàrmac sospitós. Aquesta baixa taxa de notificació, diu, pot reflectir un baix índex de sospita clínica, atesa l'elevada prevalença de fractures de maluc a Austràlia i la prescripció freqüent d'IBP.⁶

Prevenir amb fàrmacs la malaltia induïda per fàrmacs?

El missatge que l'osteoporosi és una malaltia ha tingut èxit, i al nostre medi es consumeixen molts fàrmacs per a la seva prevenció i tractament.

No obstant, cal recordar que en la gent gran té més sentit centrar-se en prevenir les caigudes que en millorar les xifres de densitat mineral òssia. Les caigudes es poden prevenir amb la revisió i correcció periòdica de la visió, la retirada d'obstacles que provoquen caigudes a casa (alfombres, altres), l'evitació de fàrmacs que incrementen el risc de caiguda (benzodiazepines, altres hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics), l'evitació del consum excessiu d'alcohol i altres mesures senzilles (baranes a les escales, ús de bastó quan hi ha dificultat per caminar, etc.).

A més, una proporció elevada de pacients tractades o tractats crònicament amb bifosfonats i amb altres medicaments per a l'osteoporosi prenen també un IBP.

Els resultats dels assaigs clínics indiquen que els fàrmacs per al tractament o la prevenció de l'osteoporosi tenen un efecte preventiu de les fractures molt discret, de vegades inexistent, i pràcticament limitat a les dones després de la menopausa i amb antecedent de fractura. (En altres grups de pacients l'eficàcia dels bifosfonats és molt més dubtosa, o nul·la).

Els estudis observacionals sobre el risc de fractura associat a l'ús d'IBP esmentats al Quadre han donat resultats similars entre ells, i també de magnitud similar. Els resultats indiquen que **la magnitud de l'efecte perjudicial dels IBP sobre el risc de fractura no vertebral és més gran**

que la magnitud de l'efecte protector dels bifosfonats i altres fàrmacs per a l'osteoporosi.

Val la pena tenir en compte aquestes consideracions. De vegades usem fàrmacs amb efectes oposats en el mateix pacient. La gent viu millor sense medicaments que no necessita, i encara millor sense medicaments que produeixen més mal que bé. Per a cada pacient, cal pensar en maneres senzilles de millorar la seva salut, i avaluar-hi amb prudència la relació benefici/risc segons les seves circumstàncies.

Recomanacions

Malgrat les limitacions dels estudis observacionals i mentre no es disposi d'assaigs clínics que confirmin aquestes troballes, quan es prescriu un IBP i es manté el tractament a llarg termini sembla raonable considerar el possible augment del risc de fractura.⁷ S'hauria de prescriure la mínima dosi eficaç, en les indicacions aprovades i reavaluar de manera periòdica la necessitat de continuar el tractament amb un IBP en cada pacient. En particular, cal reconsiderar acuradament la necessitat de l'IBP en els pacients que en reben. En un número recent del Butlletí hem recordat quins són els pacients amb alt risc hemorràgic que podrien beneficiar-se de la protecció amb un IBP: els de més de 70 anys, els que tenen antecedent d'hemorràgia digestiva, els que tenen antecedent d'úlcer sense eradicació d'*H. pylori* i els que reben tractament amb dos fàrmacs antiagregants plaquetaris.

També cal estar alerta al possible risc acumulat en els pacients amb risc augmentat de fractura: gent gran que pren hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics, corticoides, glitazones i antihipertensius, així com pacients amb antecedent de fractura osteoporòtica.⁸

Bibliografia

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. JAMA 2006; 296:2947-53.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78767>
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Calcif Tissue Int 2006;79:76-83.
3. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. CMAJ 2008;179:319-26.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84384>
4. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Calcif Tissue Int 2008;83:251-59.
5. Insogna KL. Am J Gastroenterol 2009;104(2 suppl):S2-4.
6. Anònim. Aust Adv Drug Reactions Bull 2009;28:3.
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf>
7. Richards JB, Goltzman D. CMAJ 2008;179:306-07.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/179/4/306>
8. Bannwarth B. Drug Safety 2007;30:27-46.

Tractament de l'oxiürosi durant la gestació

L'**oxiürosi** és una infestació freqüent, sobretot en nens. Està causada per l'oxiür *Enterobius vermicularis* i es manifesta sobretot per pruija anal nocturna intensa. El tractament d'elecció pot ser mebendazol (100 mg) o bé pamoat de pirantel (10 mg/kg, fins a un màxim d'1 g), administrats en dosi única i repetida al cap de dues setmanes. La piperazina (65 mg/kg al dia, durant 7 dies consecutius) pot ser una alternativa eficaç.¹

Sovint les pacients afectades són gestants, i es plantegen dubtes sobre la toxicitat d'aquests fàrmacs durant la gestació. El **mebendazol** està classificat en la categoria C de l'FDA, perquè en estudis en animals s'ha mostrat teratogènic i manquen estudis controlats en humans. No obstant, en un estudi en 179 dones exposades accidentalment al mebendazol durant el primer trimestre de la gestació, no s'hi va observar cap malformació congènita. En una altra sèrie de 112 gestants exposades al mebendazol, només es va detectar una malformació congènita menor (una hipoplàsia d'un dit d'una mà).²

En un estudi realitzat en una zona endèmica d'helmintiasi per anquilòstom, 5.275 dones embarassades van rebre mebendazol durant el segon i el tercer trimestre de l'embaràs (la majoria a una dosi total de 600 mg; 100 mg dues vegades al dia durant tres dies). Se les va comparar amb 1.737 dones embarassades que no havien rebut cap antihelmíntic. La taxa de malformacions congènites majors no va ser superior en el grup tractat amb mebendazol (97 casos; 1,8%) que en el grup control (26; 1,5%). La proporció de fetus morts i de morts perinatals va ser significativament menor en el grup tractat (de 3,3%, comparat amb 1,9%), així com també la proporció de nounats de baix pes (de 2,3% i 1,1%).³ Entre 407 dones que havien rebut mebendazol durant el primer trimestre (malgrat la recomanació de no fer-ho), es va observar una tendència a un augment de la proporció de malformacions majors en el grup tractat amb mebendazol (2,5%) en comparació del grup control (1,5%), tot i que sense significació estadística. Els autors van concloure que el mebendazol s'hauria d'evitar durant el primer trimestre.

En un altre estudi, 192 dones embarassades van rebre mebendazol per infestació per *Enterobius vermicularis*, la majoria (71,5%) durant el primer trimestre de la gestació. Comparades amb

un grup que no va rebre mebendazol, no es va observar un increment significatiu de les malformacions congènites majors en el grup tractat (d'1,7% a 3,3%). Tampoc no hi va haver diferències significatives en el nombre d'avortaments espontanis ni en el pes en néixer dels nens. Es va registrar, no obstant, un nombre més elevat d'avortaments electius en el grup tractat (11,5% comparat amb 1,6%).⁴ Els autors atribueixen aquesta diferència a la preocupació de les dones pel possible risc de l'exposició al fàrmac durant la gestació.

En una anàlisi de casos i controls, basada en el registre d'anomalies congènites d'Hongria (que conté 22.843 casos de malformacions), no s'hi va registrar un augment de la incidència de malformacions congènites.⁵

En un assaig clínic en una àrea endèmica d'anquilostomosi, 1.042 dones en el segon trimestre de la gestació van ser aleatoritzades a rebre mebendazol (500 mg en dosi única) més suplement de ferro, o bé placebo amb suplement de ferro. No hi va haver diferències significatives entre els dos grups en el pes en néixer dels nadons (variable principal), en la proporció dels de baix pes, ni en la d'anèmia materna del tercer trimestre. No obstant, la proporció de nadons amb molt baix pes va ser menor en el grup exposat a mebendazol.⁶ No es van observar diferències significatives en les taxes d'avortament espontani, malformació, mort neonatal ni prematuritat.⁷

L'experiència d'ús del **pamoat de pirantel** en dones embarassades és molt limitada. Està classificat per l'FDA en la categoria C. No hi ha indicis de dismorfogènesi en animals d'experimentació, però tampoc no hi ha dades sobre la seva seguretat en dones embarassades.²

La **piperazina** és un fàrmac alternatiu, però té l'inconvenient que requereix un tractament continuat amb dosis múltiples i que es pot absorbir en quantitats apreciables. Per això, no està exempta de risc d'efectes adversos, tot i que amb dosis terapèutiques aquests són rars. No s'ha d'administrar a pacients amb antecedent d'epilèpsia o en cas d'insuficiència renal o hepàtica. Hi ha dubtes sobre la seva capacitat carcinògena. S'ha suggerit que donaria lloc a un metabòlit potencialment carcinogen, tot i que no hi ha proves directes de risc en humans.

Recomanacions

El tractament d'elecció de l'oxiürosi és el mebendazol o el pamoat de pirantel, ateses la comoditat d'administració en dosi única i la seva molt escassa absorció sistèmica. Quan la infestació es produeix durant la gestació, en general es considera convenient retardar el tractament fins després del part, atesa la poca gravetat de la malaltia i l'escassa informació procedent d'estudis controlats sobre l'efecte d'aquests fàrmacs sobre el fetus. Només en cas de símptomes molt intensos, es podria considerar el tractament amb mebendazol, que és el fàrmac més avaluat durant l'embaràs, però s'aconsella evitar-lo durant el primer trimestre.⁸

Bibliografia

1. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004. Barcelona: Pharma Editores.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7ª ed. Filadèlfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
3. de Silva NR, Sirisena JLGJ, Gunasekera DPS, Ismail MM, de Silva HJ. Lancet 1999;353:1145-9.
4. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Lubart I, Ornoy A. Am J Obstet Gynecol 2003;188:282-5.
5. Ács N, Bánhidý F, Puhó E, Czeizel AE. Congenit Anom 2005;45:85-88.
6. Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E, et al. Trop Med Int Health 2006;11:1485-95.
7. Gyorkos TW, Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E. Pediatr Infect Dis J 2006;25:791-4.
8. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation, 2ª ed. San Diego: Academic Press; 2007.

Novetats en terapèutica Què cal incorporar a la pràctica clínica?

El proper mes d'octubre a l'Aula de terapèutica de la FICF organitzem un curs virtual de **Resolució de problemes clínics**, adreçat a metges d'atenció primària, farmacòlegs i farmacèutics. Amb una visió crítica, es tractarà sobre quines darreres novetats terapèutiques poden ser aplicades a la pràctica clínica.

@ @ @ Per a informació sobre el curs i inscripcions, podeu consultar a: @ @ @
www.icf.uab.cat

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, 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.