

També en aquest número:

Clormezanona: suspensió de la comercialització per reaccions cutànies greus

pàg. 12

No dispenseu més Soñodor®!

pàg. 12

Úlcera gastroduodenal per antiinflamatoris no esteroïdals i la seva prevenció

L'any 1995 a Espanya els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) van ser el tercer grup de fàrmacs més prescrits. El seu principal problema de toxicitat és la patologia gastrointestinal. Un 15 a 30% dels pacients tractats amb AINE presenten símptomes digestius com epigastràlgies, piroisi o nàusees. La incidència d'úlcera és d'un 1% al cap de 3 a 6 mesos de tractament i de 2-4% al cap d'un any. En el nostre medi un 40% dels ingressos hospitalaris per sagnat d'una úlcera gàstrica o duodenal són atribuïbles a la ingesta d'un AINE.¹

Mecanisme de les lesions gastroduodenals induïdes per AINE

Els AINE lesionen la mucosa gastroduodenal per un mecanisme complex. Localment, en ser àcids dèbils, penetren en les cèl·lules de la mucosa, on s'ionitzen i hi originen edema i hemorràgia, cosa que facilita la lesió de la cèl·lula parietal i limita el paper protector del moc gàstric. No obstant, el principal mecanisme sembla ser la inhibició de la ciclooxigenasa (COX) —relacionada amb les concentracions plasmàtiques— i la conseqüent reducció de la síntesi de prostaglandines a la mucosa gastroduodenal. Això dona lloc a un deteriorament dels mecanismes protectors de la mucosa, com la secreció de moc i bicarbonat, així com a un desplaçament del metabolisme de l'àcid araquidònic cap a la formació de leucotriens, els

quals també afavoreixen l'aparició de lesions ulceroses.

Prop d'un 40% dels pacients que reben AINE poden presentar erosions i ulceracions superficials, sovint múltiples i sobretot en l'antre, les quals poden ser simptomàtiques o no. Amb menys freqüència la lesió endoscòpica és d'úlcera profunda, sovint crònica, que pot ser deguda exclusivament a l'AINE o bé ser una reagudització d'una úlcera pèptica prèvia. Això no obstant, en cas d'úlcera gàstrica o duodenal no hi ha bona correlació entre els símptomes, la lesió endoscòpica i el risc de complicacions, i aquesta manca de correlació és especialment palesa entre els usuaris d'AINE.² Actualment es creu que només les úlceres profundes es compliquen, mentre que la rellevància clínica de les lesions superficials generalment observades en estudis endoscòpics (com les erosions, petèquies i microhemorràgies) és dubtosa, ja que no s'ha demostrat que evolucionin a veritables úlceres. Es considera, per tant, que la informació sobre lesions mucoses no ulceroses obtinguda en estudis endoscòpics no permet preveure la taxa de veritables complicacions (hemorràgia, perforació) de l'úlcera pèptica. Així, en un estudi de cohorts amb 1.921 pacients amb artritis reumatoide tractats amb AINE i seguits durant 2,5 anys s'hi va veure que la majoria de complicacions (81%) van aparèixer en pacients asimptomàtics i que la majoria dels simptomàtics no varen presentar complicacions.³

Grups de risc

En diversos estudis s'ha intentat identificar els factors de risc de presentar lesions gastro-duodenals associades a l'ús d'AINE.⁴ L'edat superior a 60 anys, els antecedents d'úlceres i l'ús concomitant de corticoides (per a l'úlceres) o d'anticoagulants (per a l'hemorràgia digestiva) s'associen a un risc superior de complicacions digestives. Segons un assaig clínic realitzat en prop de 9.000 pacients tractats amb AINE per una artritis reumatoide, l'edat superior a 75 anys, la història d'úlceres o d'hemorràgia digestiva i la malaltia cardiovascular s'associen a un increment del risc de complicacions.⁵ Respecte a aquesta darrera, s'ha suggerit que el risc seria particularment elevat en els pacients amb insuficiència cardíaca, però no se sap si això es deu a l'edema de la mucosa gastroduodenal o a l'ús concomitant d'àcid acetilsalílic, altres antiagregants plaquetaris^{6,7} o bloquejadors dels canals del calci.⁸

En un estudi recent s'hi han comparat 118 pacients tractats amb AINE que havien patit una complicació ulcerosa amb 540 controls tractats amb AINE però sense complicacions.⁹ Una vegada més, l'edat i la història d'úlceres han estat identificades com a factors de risc. Així, els pacients de més de 60 anys tenen 3,5 vegades més risc de patir una complicació ulcerosa que els més joves, i en els de més de 75 anys el risc és 9 vegades més alt. L'ús de corticoides i el consum de tabac i d'alcohol s'associen a un risc més alt, bé que sense significació estadística.

Prevenició de les úlceres induïdes per AINE

Abans de prescriure un AINE i plantejar-se una estratègia preventiva, caldria revisar-ne la indicació i considerar algunes mesures que poden estalviar molts riscos i costos. En primer lloc, cal evitar-ne l'ús sempre que sigui possible, sobretot quan n'hi hagi prou amb un analgèsic com el paracetamol, amb el qual es poden obtenir efectes terapèutics equivalents a canvi d'un menor risc de reaccions adverses. En segon lloc, cal reduir tant com sigui possible la dosi de l'AINE, del qual en la majoria dels pacients es busca només un efecte analgèsic. En tercer lloc, cal seleccionar l'AINE menys tòxic, que és l'ibuprofèn. Finalment, cal reservar les mesures profilàctiques per als grups que es puguin beneficiar més de la seva aplicació.

La majoria de les dades disponibles sobre l'eficàcia de diferents fàrmacs en la prevenició de les úlceres

per AINE es basen en el seu efecte sobre els símptomes o la presència de lesions mucoses a l'endoscòpia. El misoprostol és l'únic del qual s'ha avaluat l'efecte sobre la taxa de complicacions d'una úlceres gàstrica o duodenal.

Prostaglandines: misoprostol

El misoprostol és un anàleg de la prostaglandina PGE₁. En un estudi endoscòpic va donar lloc a una reducció de la incidència d'úlceres gàstriques i duodenals.¹⁰ El seu efecte protector ha estat demostrat en un assaig clínic en 8.843 pacients amb artritis reumatoide i tractats amb AINE, que s'havien distribuït de manera aleatòria a rebre placebo o misoprostol (200 µg cada 6 h) durant sis mesos.⁵ Encara que el nombre de complicacions va ser baix, el grup tractat amb misoprostol va presentar un 40% menys de perforacions i obstruccions. Això no obstant, la incidència d'hemorràgies i la mortalitat van ser similars en ambdós grups. Aquests resultats suggereixen que cal reservar el misoprostol per als grups d'alt risc: en el conjunt dels usuaris d'AINE, cal tractar 493 pacients per prevenir una complicació; ara bé, si es dona només als que tenen antecedents de malaltia ulcerosa, caldria tractar 53 pacients per evitar una complicació.

Un problema que limita l'ús de misoprostol és l'elevada incidència d'efectes indesitjats, en particular diarrea (fins en un 40% dels pacients tractats amb 200 µg cada 6 h). Els resultats d'un assaig clínic suggereixen que una dosi de 200 µg cada 8 h té la mateixa eficàcia en reduir la incidència d'úlceres gàstriques i duodenals que l'habitualment recomanada de 200 µg cada 6 h, i que la tolerabilitat és molt superior.¹¹ En dones gestants el misoprostol està contraindicat, perquè pot donar lloc a avortament o a part prematur.

Antihistamínics H₂

Els antihistamínics H₂ s'han mostrat eficaços per reduir la incidència d'úlceres endoscòpiques, bé que és sabut que no hi ha correlació entre la presència d'úlceres a l'endoscòpia i l'aparició de símptomes de malaltia ulcerosa. Una metaanàlisi dels assaigs clínics realitzats amb **ranitidina** (150 mg cada 12 h) suggereix que aquest fàrmac redueix la incidència d'úlceres duodenals però no de la gàstrica.¹² En un assaig clínic la **famotidina** a dosis elevades (40 mg cada 12 h, quan la dosi recomanada per al tractament de l'úlceres és de 20-40 mg al dia), s'ha mostrat eficaç per prevenir ambdós tipus d'úlceres.¹³

Omeprazol

L'omeprazol podria ser eficaç per prevenir les lesions gastroduodenals induïdes per AINE, però hi ha molt poques dades sobre aquesta indicació. Només coneixem d'un estudi multicèntric en el qual l'omeprazol (20 mg al dia) es va mostrar més eficaç que el placebo en reduir la incidència d'úlceres.¹⁴ Les dades d'aquest estudi preliminar, que va incloure un grup heterogeni de pacients, són de moment insuficients i caldrà esperar els resultats dels estudis en curs que ajudin a precisar-ne les indicacions en aquest camp. Recentment l'omeprazol ha estat autoritzat al Regne Unit per a la profilaxi de les úlceres gàstriques i duodenals induïdes per AINE en pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa.¹⁵

Altres fàrmacs

L'**acexamat de zinc** (Copinal®) a dosis de 300 mg al dia s'ha mostrat més eficaç que el placebo en reduir la incidència d'ambdós tipus d'úlceres, però només en un estudi amb un període d'observació molt curt (28 dies) i amb pocs pacients. En aquest assaig l'acexamat tampoc no va donar lloc a una reducció de les complicacions.¹⁶ Calen estudis que confirmin aquest possible efecte protector, així com dades comparatives d'eficàcia amb altres fàrmacs, com els antihistamínics H₂ o el misoprostol, per poder-ne recomanar l'ús.

Conclusió

La mesura més eficaç per evitar la toxicitat digestiva per AINE és restringir-ne l'ús i prescriure'ls només quan n'hi hagi una indicació clara. En el tractament de l'artrosi cal aplicar sempre mesures no farmacològiques (com la reducció de pes i les mesures locals). Quan només hi ha dolor sense component inflamatori, el fàrmac de primera elecció és el paracetamol. Si hi ha inflamació i cal emprar un AINE, cal elegir el menys tòxic —amb les dades disponibles actualment, és l'ibuprofèn— a la dosi mínima eficaç.

Atesa la incidència (relativament baixa en termes absoluts) d'hemorràgia o de perforació d'úlcera pèptica entre els usuaris d'AINE, no es considera que la profilaxi estigui indicada en tots els pacients tractats. Els pacients amb algun factor de risc, com edat avançada (sobretot més de 75 anys), antecedent de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva, ús concomitant d'anticoagulants orals o malaltia cardiovascular (probablement més si hi ha

insuficiència cardíaca) poden beneficiar-se d'un tractament preventiu. El misoprostol redueix la incidència d'úlceres gàstriques i duodenals induïdes per AINE, però s'associa a una elevada incidència d'efectes indesitjats digestius. La ranitidina redueix la incidència d'úlceres duodenals, però més de la meitat de les úlceres induïdes per AINE són gàstriques, i sobre aquestes no hi té efecte preventiu. Les dades disponibles són encara insuficients per recomanar l'omeprazol per a la prevenció de les úlceres induïdes per AINE.

Bibliografia

1. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991;337:85-9.
2. Willett LR, Carson JL, Strom BL. *Drug Safety* 1994;10:170-81.
3. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. *Arch Intern Med* 1996;156:1520-36.
4. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
5. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
6. Kelly J, Kaufman D, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. *Lancet* 1996;348:1413-16.
7. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. *Br Med J* 1995;310:827-30.
8. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbo-nin P, Havlik RJ. *Lancet* 1996;347:1061-5.
9. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:126-30.
10. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. *N Engl J Med* 1993;119:257-62.
11. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.
12. French PC, Darekar BS, Mills JG, Wood JR. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:1141-7.
13. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. *N Engl J Med* 1996;334:1435-9.
14. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, et al. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
15. Anònim. *Scrip* 1997;2207:20.
16. Rodríguez de la Serna A, Díaz-Rubio M, et al. *J Rheumatol* 1994;21:927-33.

Clormezanona: suspensió de la comercialització per reaccions cutànies greus

La clormezanona és un relaxant muscular. Està comercialitzada a Espanya en l'especialitat Lumbaxol Para®, en combinació amb paracetamol. Recentment s'ha decidit suspendre la seva comercialització a França arran del risc de reaccions cutànies greus associades al seu ús.^{1,2}

Un recent estudi va mostrar que la clormezanona era un dels fàrmacs associats a un risc més alt de síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica.³ Malgrat que aquests quadres són poc freqüents en termes d'incidència, la seva gravetat, el fet que s'hagi establert la seva relació de causalitat amb la clormezanona i la manca de dades convincents sobre l'eficàcia d'aquest fàrmac,

han portat a la suspensió.⁴ A Espanya el Ministeri de Sanitat no ha aplicat cap acció reguladora.

Bibliografia

1. World Health Organization, DRS Information Exchange Service. *Alert n° 53*. 18 d'octubre de 1996.
2. Anònim. *Scrip* 1996;2176:16.
3. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, *et al.* *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
4. Anònim. *WHO Drug Information* 1996;10:137.

No dispenseu més Soñodor®!

Fa un any informàvem que el Soñodor®, una combinació a dosis fixes de piritildiona i difenhidramina usada com a hipnosedant, s'associa a un risc inacceptablement elevat d'agranulocitosi i de lesions cutànies greus (*Butlletí Groc* 1996;9:6-7). Aquests greus efectes indesitjats s'atribueixen a la piritildiona, perquè no han estat observats amb altres preparats que contenen difenhidramina sola. La piritildiona és un hipnosedant similar als barbitúrics, mal investigat i desenvolupat, actualment retirat del mercat a la majoria de països. Bé que oficialment és un medicament de pres-

cripció obligatòria, a Espanya la major part es dispensa sense recepta. L'1 de febrer de 1996 la Comissió Nacional de Farmacovigilància va recomanar a la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris la retirada de la piritildiona del mercat... Però fins ara el Ministeri no l'ha retirada. En el darrer any hem identificat tres casos més d'agranulocitosi i un de reacció cutània greu. Atès que la Direcció General de Farmàcia no retira el Soñodor®, us preguem que deixeu de dispensar-lo i que recomaneu als usuaris que demanin consell mèdic.

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

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

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

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

Subscripcions. Espanya, 2.100 ptes; estranger 16 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



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