

También en este número:

Clormezanona: suspensión de la comercialización por reacciones cutáneas graves

pág. 12

¡No dispense más Soñodor®!

pág. 12

Úlcera gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroideos y su prevención

En 1995 en España los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron el tercer grupo de fármacos más prescritos. Su principal problema de toxicidad es la patología gastrointestinal. Un 15 a 30% de los pacientes tratados con AINE presentan síntomas digestivos como epigastralgias, pirosis o náuseas. La incidencia de úlcera es de un 1% al cabo de 3 a 6 meses de tratamiento y de 2-4% al cabo de un año. En nuestro medio un 40% de los ingresos hospitalarios por sangrado de una úlcera gástrica o duodenal son atribuibles a la ingesta de un AINE.¹

Mecanismo de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE

Los AINE lesionan la mucosa gastroduodenal por un mecanismo complejo. Localmente, al ser ácidos débiles, penetran en las células de la mucosa, donde se ionizan y originan edema y hemorragia, lo que facilita la lesión de la célula parietal y limita el papel protector del moco gástrico. No obstante, el principal mecanismo parece ser la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) —relacionada con las concentraciones plasmáticas— y la consiguiente reducción de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal. Esto da lugar a un deterioro de los mecanismos protectores de la mucosa, como la secreción de moco y bicarbonato, así como a un desplazamiento del metabolismo del ácido araquidónico hacia la formación de

leucotrienos, que también favorecen la aparición de lesiones ulcerosas.

Cerca de un 40% de los pacientes que reciben AINE pueden presentar erosiones y úlceras superficiales, a menudo múltiples y sobre todo en el antro, que pueden ser sintomáticas o no. Con menor frecuencia la lesión endoscópica es de úlcera profunda, a menudo crónica, que puede ser debida exclusivamente al AINE o bien ser una reagudización de una úlcera péptica previa. Sin embargo, en caso de úlcera gástrica o duodenal no hay buena correlación entre los síntomas, la lesión endoscópica y el riesgo de complicaciones, y esta falta de correlación es especialmente manifiesta entre los usuarios de AINE.² Actualmente se cree que sólo las úlceras profundas se complican, mientras que la relevancia clínica de las lesiones superficiales generalmente observadas en estudios endoscópicos (como las erosiones, petequias y microhemorragias) es dudosa, ya que no se ha demostrado que evolucionen a verdaderas úlceras. Se considera, por tanto, que la información sobre lesiones mucosas no ulcerosas obtenida en estudios endoscópicos no permite prever la tasa de verdaderas complicaciones (hemorragia, perforación) de la úlcera péptica. Así, en un estudio de cohortes con 1.921 pacientes con artritis reumatoide tratados con AINE y seguidos durante 2,5 años se vio que la mayoría de complicaciones (81%) aparecieron en pacientes asintomáticos y que la mayoría de los sintomáticos no presentaron complicaciones.³

Grupos de riesgo

En diversos estudios se ha intentado identificar los factores de riesgo de presentar lesiones gastroduodenales asociadas al uso de AINE.⁴ La edad superior a 60 años, los antecedentes de úlcera y el uso concomitante de corticoides (para la úlcera) o de anticoagulantes (para la hemorragia digestiva) se asocian a un riesgo superior de complicaciones digestivas. Según un ensayo clínico realizado en cerca de 9.000 pacientes tratados con AINE para una artritis reumatoide, la edad superior a 75 años, la historia de úlcera o de hemorragia digestiva y la enfermedad cardiovascular se asocian a un incremento del riesgo de complicaciones.⁵ Respecto a esta última, se ha sugerido que el riesgo sería particularmente elevado en los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no se sabe si esto se debe al edema de la mucosa gastroduodenal o al uso concomitante de ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes plaquetarios^{6,7} o bloqueadores de los canales del calcio.⁸

En un estudio reciente se han comparado 118 pacientes tratados con AINE que habían sufrido una complicación ulcerosa con 540 controles tratados con AINE pero sin complicaciones.⁹ Una vez más, la edad y la historia de úlcera han sido identificadas como factores de riesgo. Así, los pacientes de más de 60 años tienen 3,5 veces más riesgo de sufrir una complicación ulcerosa que los más jóvenes, y en los de más de 75 años el riesgo es 9 veces más elevado. El uso de corticoides y el consumo de tabaco y de alcohol se asocian a un riesgo más elevado, aunque sin significación estadística.

Prevención de las úlceras inducidas por AINE

Antes de prescribir un AINE y plantearse una estrategia preventiva, se debería revisar la indicación del fármaco y considerar algunas medidas que pueden ahorrar muchos riesgos y costes. En primer lugar, hay que evitar su uso siempre que sea posible, sobre todo cuando sea suficiente un analgésico como el paracetamol, con el que se pueden obtener efectos terapéuticos equivalentes a cambio de un menor riesgo de reacciones adversas. En segundo lugar, hay que reducir en lo posible la dosis del AINE, del que en la mayoría de los pacientes se busca sólo un efecto analgésico. En tercer lugar, hay que seleccionar el AINE menos tóxico, que es el ibuprofeno. Finalmente, hay que reservar las medidas profilácticas para los grupos que más se puedan beneficiar de su aplicación.

La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de diferentes fármacos en la prevención de las úlceras por AINE se basan en su efecto sobre los síntomas o la presencia de lesiones mucosas en la endoscopia. El misoprostol es el único cuyo efecto sobre la tasa de complicaciones de una úlcera gástrica o duodenal ha sido evaluado.

Prostaglandinas: misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina PGE₁. En un estudio endoscópico dio lugar a una reducción de la incidencia de úlceras endoscópicas gástricas y duodenales.¹⁰ Su efecto protector ha sido demostrado en un ensayo clínico en 8.843 pacientes con artritis reumatoide y tratados con AINE, que se habían distribuido de manera aleatoria a recibir placebo o misoprostol (200 µg cada 6 h) durante seis meses.⁵ Aunque el número de complicaciones fue bajo, el grupo tratado con misoprostol presentó un 40% menos de perforaciones y obstrucciones. Sin embargo, la incidencia de hemorragias y la mortalidad fueron similares en ambos grupos. Estos resultados sugieren que hay que reservar el misoprostol para los grupos de alto riesgo: en el conjunto de los usuarios de AINE, hay que tratar a 493 pacientes para prevenir una complicación; ahora bien, si se da sólo a los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa, habría que tratar a 53 pacientes para evitar una complicación.

Un problema que limita el uso de misoprostol es la elevada incidencia de efectos indeseados, en particular diarrea (hasta en un 40% de los pacientes tratados con 200 µg cada 6 h). Los resultados de un ensayo clínico sugieren que una dosis de 200 µg cada 8 h tiene la misma eficacia para reducir la incidencia de úlceras gástricas y duodenales que la habitualmente recomendada de 200 µg cada 6 h, y que la tolerabilidad es muy superior.¹¹ En mujeres gestantes el misoprostol está contraindicado, porque puede dar lugar a aborto o a parto prematuro.

Antihistamínicos H₂

Los antihistamínicos H₂ se han mostrado eficaces para reducir la incidencia de úlceras endoscópicas, aunque es sabido que no existe correlación entre la presencia de úlcera en la endoscopia y la aparición de síntomas de enfermedad ulcerosa. Un metanálisis de los ensayos clínicos realizados con **ranitidina** (150 mg cada 12 h) sugiere que este fármaco reduce la incidencia de úlcera duodenal pero no de la gástrica.¹² En un ensayo clínico la **famotidina** a dosis elevadas

(40 mg cada 12 h, cuando la dosis recomendada para el tratamiento de la úlcera es de 20-40 mg al día), se ha mostrado eficaz para prevenir ambos tipos de úlcera.¹³

Omeprazol

El omeprazol podría ser eficaz para prevenir las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE, pero hay muy pocos datos sobre esta indicación. Sólo conocemos un estudio multicéntrico en el que el omeprazol (20 mg al día) se mostró más eficaz que el placebo para reducir la incidencia de úlceras.¹⁴ Los datos de este estudio preliminar, que incluyó un grupo heterogéneo de pacientes, son de momento insuficientes y habrá que esperar los resultados de los estudios en curso que ayuden a precisar sus indicaciones en este campo. Recientemente el omeprazol ha sido autorizado en el Reino Unido para la profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales inducidas por AINE en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa.¹⁵

Otros fármacos

El **acexamato de zinc** (Copinal®) a dosis de 300 mg al día se ha mostrado más eficaz que el placebo para reducir la incidencia de ambos tipos de úlceras, pero sólo en un estudio con un período de observación muy corto (28 días) y con pocos pacientes. En este ensayo el acexamato tampoco dio lugar a una reducción de las complicaciones.¹⁶ Se necesitan estudios que confirmen este posible efecto protector, así como datos de eficacia comparada con otros fármacos, como los antihistamínicos H₂ o el misoprostol, para poder recomendar su uso.

Conclusión

La medida más eficaz para evitar la toxicidad digestiva por AINE es restringir su uso y prescribirlos sólo cuando haya una indicación clara. En el tratamiento de la artrosis hay que aplicar siempre medidas no farmacológicas (como la reducción de peso y las medidas locales). Cuando sólo hay dolor sin componente inflamatorio, el fármaco de primera elección es el paracetamol. Si hay inflamación y hay que usar un AINE, se debe elegir el menos tóxico —con los datos disponibles actualmente, es el ibuprofeno— a la dosis mínima eficaz.

Dada la incidencia (relativamente baja en términos absolutos) de hemorragia o de perforación de úlcera péptica entre los usuarios de AINE, no se

considera que la profilaxis esté indicada en todos los pacientes tratados. Los pacientes con algún factor de riesgo, como edad avanzada (sobre todo más de 75 años), antecedente de enfermedad ulcerosa o de hemorragia digestiva, uso concomitante de anticoagulantes orales o enfermedad cardiovascular (probablemente más si hay insuficiencia cardíaca) pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo. El misoprostol disminuye la incidencia de las úlceras gástricas y duodenales inducidas por AINE, pero se asocia a una elevada incidencia de efectos indeseados digestivos. La ranitidina reduce la incidencia de úlceras duodenales, pero más de la mitad de las úlceras inducidas por AINE son gástricas, y sobre éstas no tiene efecto preventivo. Los datos disponibles son todavía insuficientes para recomendar el omeprazol para la prevención de las úlceras inducidas por AINE.

Bibliografía

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, Carbonin 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.

Clormezanona: suspensión de la comercialización por reacciones cutáneas graves

La clormezanona es un relajante muscular. Está comercializada en España en la especialidad Lumbaxol Para®, en combinación con paracetamol. Recientemente se ha decidido suspender su comercialización en Francia a raíz del riesgo de reacciones cutáneas graves asociadas a su uso.^{1,2}

Un reciente estudio mostró que la clormezanona era uno de los fármacos asociados a un riesgo más alto de síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.³ A pesar de que estos cuadros son poco frecuentes en términos de incidencia, su gravedad, el hecho de que se haya establecido su relación de causalidad con la clormezanona y la falta de datos convincentes

sobre la eficacia de este fármaco, han conducido a la suspensión.⁴ En España el Ministerio de Sanidad no ha aplicado ninguna medida reguladora.

Bibliografía

1. World Health Organization, DRS Information Exchange Service. *Alert nº 53*. 18 de octubre de 1996.
2. Anónimo. *Scrip* 1996;2176:16.
3. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, *et al.* *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
4. Anónimo. *WHO Drug Information* 1996; 10:137.

¡No dispense más Soñodor®!

Hace un año informábamos que el Soñodor®, una combinación a dosis fijas de piritildiona y difenhidramina usada como hipnosedante, se asocia a un riesgo inaceptablemente elevado de agranulocitosis y de lesiones cutáneas graves (*Butlletí Groc* 1996;9:6-7). Estos graves efectos indeseados se atribuyen a la piritildiona, porque no han sido observados con otros preparados que contienen difenhidramina sola. La piritildiona es un hipnosedante similar a los barbitúricos, mal investigado y desarrollado, actualmente retirado del mercado en la mayoría de países. Si bien oficialmente

es un medicamento de prescripción obligatoria, en España la mayor parte se dispensa sin receta. El día 1 de febrero de 1996 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la retirada de la piritildiona del mercado... Pero hasta ahora el Ministerio no la ha retirado. En el último año hemos identificado tres casos más de agranulocitosis y uno de reacción cutánea grave. Dado que la Dirección General de Farmacia no retira el Soñodor®, le rogamos que deje de dispensarlo y que recomiende a los usuarios que pidan consejo médico.

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

Comité 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. El Institut Català de Farmacologia es independiente 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.

Suscripciones. España, 2.100 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

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, comuniqui-ho a l'Institut Català de Farmacologia.