



## UTILITZACIÓ DELS INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS

**Carles Llor.**

Metge de família, EAP Tarragona-6

### Resum

Els inhibidors de la bomba de protons han esdevingut en els fàrmacs més eficaços en el tractament de diversos processos gastrointestinals com el reflux gastroesofàgic, l'ulcus gastroduodenal, síndrome de Zollinger-Ellison i com a fàrmac preventiu en la gastrotoxicitat per antiinflamatoris no esteroïdals, sense que existeixin diferències rellevants entre ells. Aquests medicaments han demostrat un excel·lent perfil amb pocs efectes adversos en els 18 anys que porten en el mercat farmacèutic. Per aquest motiu, es tracta d'un dels grups farmacològics que més ha augmentat el seu consum en els darrers anys a Catalunya. Altrament, s'ha detectat una utilització excessiva en alguna d'aquestes situacions, principalment com a preventiu de la gastrotoxicitat induïda per antiinflamatoris. En aquests casos només caldria fer prevenció de la lesió de la mucosa gastrointestinal quan hagués antecedent d'ulcus gastroduodenal, edat avançada, tractament combinat amb anticoagulants orals, corticoides o àcid acetilsalicílic, i insuficiència cardíaca. En aquest document es revisen aquestes indicacions per fer-ne un ús més racional.

### Paraules clau

Inhibidors de la bomba de protons, reflux gastroesofàgic, úlcera pèptica

### Introducció

Tant en l'atenció primària de salut com en l'atenció hospitalària s'ha produït un augment en la prescripció de medicaments antiulcerosos en els darrers anys, principalment a costa dels inhibidors de la bomba de protons (IBP). A l'any 2003, la despesa d'aquest grup farmacològic va suposar un xic més del 14% de la despesa total feta pels metges d'atenció primària<sup>1</sup>.

Els IBP suprimeixen l'àcid gàstric mitjançant la inhibició de la bomba de protons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa) de les cèl·lules parietals gàstriques. En aquests moments es troben comercialitzats en el nostre país cinc principis actius: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol. A la taula 1 s'especifiquen els paràmetres farmacocinètics de tots ells.

### Eficàcia clínica

**La malaltia per reflux gastroesofàgic** cursa amb un quadre de piroisi, regurgitació i algunes vegades amb disfàgia. El maneig del reflux gastroesofàgic inclou tractament farmacològic, canvis en els estils de vida (supressió del consum d'alcohol i d'aliments que l'agreugen com els greixos, reducció de pes, cessació tabàquica, elevació del capçal del llit) i en alguns casos, cirurgia. El tractament inicial cal guià-lo segons la gravetat dels símptomes, havent d'ajustat la teràpia a la resposta assolida. És molt important la durada de la supressió àcida durant tot el dia.

**En casos lleus és suficient un tractament amb antiàcids i en alguns casos caldrà associar-hi els antagonistes dels receptors H<sub>2</sub> de la histamina. Cal considerar els IBP en casos refractaris i sempre que els símptomes siguin greus.** La durada del tractament ha de ser de 4-6 setmanes i en l'esofagitis greu (ulceració esofàgica, reflux esofagofaringi, esòfag de Barrett) fins a 8 setmanes. La taxa de guariment sobrepuja el 90 % en l'esofagitis erosiva i s'atansa al 80 % en l'esòfag de Barrett. Si hi ha fracàs terapèutic es pot considerar doblar la dosi estàndard<sup>3</sup>. No hi ha diferències significatives entre els distints IBP. En una metaanàlisi en què es comparaven 26 assaigs clínics aleatoris controlats s'observà que després de 8 setmanes de tractament, la resolució de símptomes amb rabeprazol, pantoprazol i lansoprazol foren similars a omeprazol<sup>4</sup>. Esomeprazol a dosis altes (40 mg/dia) sembla ser lleugerament més efectiu que omeprazol a dosis habituals (20 mg diaris) en el tractament de l'esofagitis erosiva al cap de 8 setmanes, però les diferències observades no són clínicament rellevants<sup>5</sup>. En el tractament a llarg termini fóra recomanable minvar la dosi de forma progressiva o administrar-lo de forma intermitent, fins ajustar-la a la dosi mínima eficaç.

**En el tractament de l'úlcus gàstric i duodenal, tots aquests medicaments presenten superioritat als antagonistes dels receptors H<sub>2</sub> quant a la rapidesa de resolució i als índexs globals de guariment de les úlceres.** En l'úlcus duodenal, els IBP a dosis equipotents són efectius a les 4-8 setmanes de tractament, sense presentar diferències clínicament rellevants entre ells<sup>6</sup>. No obstant això, rabeprazol ha mostrar ser lleugerament més efectiu que omeprazol en un assaig clínic fet amb 205 persones amb úlcera duodenal al cap de quatre setmanes de tractament (98 % vs. 93 % de guariment)<sup>7</sup>; no obstant això, aquestes diferències són poc rellevants des del punt de vista clínic. La recurrència de les úlceres duodenals al realitzar tractament amb IBP en dosis de manteniment es pot limitar fins al 20 % per any. En el tractament de les úlceres gàstriques les dosis han de ser superiors a les anteriors i la durada del tractament ha d'ésser més perllongada, de fins a 8 setmanes. **Per a l'eradicació d'*H. pylori*** es recomana la triple

teràpia que inclou un IBP + amoxicil·lina 1 g/12 hores + claritromicina (500 mg/12 hores) o metronidazol, durant 7 dies<sup>8</sup>. (Taula 2). No hi ha diferència entre els diversos IBP quant a l'eficàcia en aquest procés.

**En el tractament de la síndrome de Zollinger-Ellison**, els IBP són d'elecció a dosis elevades. Tots aquests fàrmacs són eficaços en aquesta indicació, encara que només omeprazol, lansoprazol i pantoprazol hi tenen la indicació aprovada en el nostre país.

**En el tractament de l'hemorràgia per úlcus pèptic**, tots els IBP redueixen el sagnat i minven les necessitats de transfusió<sup>9</sup>. **En la prevenció de l'aspiració àcida abans de l'anestèsia general**, lansoprazol i omeprazol han demostrat la seva eficàcia en la prevenció de les pneumonitis per aspiració. **En la prevenció de les úlceres per estrès**, indicada en malalts amb shock, fallida multiorgànica, hipotensió prolongada, antecedents d'úlcus gastrointestinal o hemorràgia durant l'any anterior, cremats > 35 % de la superfície corporal, sotmesos a neurocirurgia, traumatisme cranial greu, politraumatitzats, amb lesions de medul·la espinal, insuficiència renal, trasplantats, ventilació mecànica de més de 48 hores o coagulopaties, són d'elecció els antagonistes dels receptors H<sub>2</sub> o el sucralfat; només s'ha d'afegir un IBP quan fracassa la teràpia inicial<sup>10</sup>. Caldrà fer el tractament, preferentment per via oral, mentre estiguin presents els factors de risc.

## Dosificació

Per via oral, una única dosi administrada pel matí és més eficaç que la mateixa dosi administrada a la nit<sup>11</sup>. En cas de necessitar administrar dosis superiors, com en el cas de la síndrome de Zollinger-Ellison, cal repartir la dosi total en dues preses al dia<sup>11</sup>. Es recomana que els IBP es prenguin mitja hora abans dels àpats per tal de no minvar la biodisponibilitat sistèmica. Per canviar a la via endovenosa quan el malalt no pugui ser tractat per via oral s'utilitzaran les mateixes dosis que per via oral (cal dissoldre la dosi en 100 ml de sèrum fisiològic o sèrum glucosat al 5 % i passar-la en 10-

**Taula 1. Paràmetres farmacocinètics dels inhibidors de la bomba de protons<sup>2</sup>**

Paràmetre farmacocinètic	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Dosi usual al dia	20-40 mg	15-30 mg	20-40 mg	20 mg	20-40 mg
Biodisponibilitat	30-40 %	80 %	77 %	52 %	64 %
Temps màxim	2 h	1,7 h	2,5 h	2 - 5 h	1,5 h
Temps de semivida	0,7 h	2 h	1 h	1 h	1,3 h
Durada de l'efecte	24 - 72 h	> 24 h	24 - 72 h	24 h	24 - 72 h
Unió a proteïnes	95 %	97 %	98 %	95 %	97 %
Excreció urinària de la dosi oral	77 %	35 %	71 %	90 %	80 %

**Taula 2. Règims recomanats per a l'eradicació de l'*Helicobacter pylori* i cost**

Inhibidor de la bomba de protons	Amoxicil·lina <sup>f</sup>	Claritromicina <sup>f</sup>	Metronidazol	Cost per a una pauta de 7 dies
Omeprazol <sup>f</sup> 20 mg/12 hores	1 g/12 hores	500 mg/12 hores	-	33,81 €
Omeprazol <sup>f</sup> 20 mg/12 hores	500 mg/8 hores	-	400 mg/8 hores	14,18 €
Lansoprazol 30 mg/12 hores	1 g/12 hores	500 mg/12 hores	-	53,58 €
Lansoprazol 30 mg/12 hores	1 g/12 hores	-	400 mg/12 hores	35,27 €
Pantoprazol 40 mg/12 hores	1 g/12 hores	500 mg/12 hores	-	53,78 €
Rabeprazol 20 mg/12 hores	1 g/12 hores	500 mg/12 hores	-	53,58 €
Esomeprazol 20 mg/12 hores	1 g/12 hores	500 mg/12 hores	-	49,91 €

<sup>f</sup>Tenen actualment preu de referència

Segons el *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Colegio Oficial de Farmacéuticos de España, 2004.*

**Taula 3. Dosis recomanades dels inhibidors de bomba de protons per a cada indicació clínica en l'adult**

Indicació clínica	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Reflux gastroesofàgic	20-40 mg/dia (manteniment: 20 mg/dia)	15-30 mg/dia (manteniment: 15 mg/dia)	40 mg/dia (manteniment: 20 mg/dia)	20 mg/dia (manteniment: 10 mg/dia)	20-40 mg/dia (manteniment: 20 mg/dia)
Úlcera gastro-duodenal	20-40 mg/dia (manteniment: 20 mg/dia)	15-30 mg/dia (manteniment: 15 mg/dia)	40 mg/dia (manteniment: 20 mg/dia)	20 mg/dia (manteniment: 10 mg/dia)	
Úlcera duodenal associada a <i>H. pylori</i>	20 mg/12 hores	30 mg/12 hores	40 mg/12 hores	20 mg/12 hores	20 mg/12 hores
Síndrome de Zollinger-Ellison	80-120 mg/dia (en dues preses)	120 mg/dia (en dues preses)	80-160 mg/dia (en dues preses)		
Prevenió de la gastrotoxicitat per AINE	20 mg/dia	15-30 mg/dia	20 mg/dia		

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals

15 minuts). A la taula 3 es mostren les dosis equivalents per a cada indicació clínica en l'adult. En pediatria, l'únic IBP aprovat és l'omeprazol.

## Efectes secundaris

Els IBP s'han d'emprar amb molta cura en cas d'hepatopatia, durant l'embaràs i l'al·letament. Aquests fàrmacs poden emmascarar els símptomes d'un procés neoplàstic i, per tant, cal tenir en compte qualsevol canvi simptomàtic en persones de més de 45 anys per tal de descartar càncer gàstric.

Entre els efectes secundaris d'aquests fàrmacs, els més comuns són sequedat de boca, cefalea, alteracions gastrointestinals com diarrea, nàusees i vòmits, restrenyiment, flatulència o abdominàlgia i reaccions d'hipersensibilitat, com rash, urticària, angioedema o broncoespasme. S'han descrit altres efectes secundaris menys freqüents, en menys de l'1 % dels casos, en què s'inclouen insomni, vertigen, depressió, edema, alteracions hematològiques (agranulocitosi, leucocitosi, leucopènia, pancitopènia, trombocitopènia), nefritis intersticial i visió borrosa<sup>12</sup>.

## Interaccions

Els IBP poden interaccionar per la seva capacitat de elevar el pH gàstric i pel seu metabolisme hepàtic a través del CYP450. A la taula 4 es descriuen les interaccions més importants.

## Cost

Hi ha diferències importants entre els distints IBP. Així, omeprazol és molt més barat (omeprazol 20 mg 14 comp. té fixat el preu de referència a 4,63 €). Altrament, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol a dosis equipotents tenen un preu superior a 20 €.

## Prevenió de la gastrotoxicitat induïda per antiinflamatoris no esteroïdals

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) formen un dels grups farmacològics més prescrits, principalment en atenció primària. Tot i que, en general, són medicaments ben tolerats, poden donar diferents efectes adversos, essent els

digestius els més freqüents. La dispèpsia es pot presentar en el 10-20 % dels pacients tractats i altres complicacions inclouen l'ulcus gastroduodenal en forma d'hemorràgia gastrointestinal o de perforació, amb una mortalitat estimada per hemorràgia d'un 5-10 %<sup>13</sup>. En el 1998, el Butlletí d'Informació Terapèutica ja va tractar la prevenció de l'úlcer gastroduodenal per AINE<sup>14</sup>; però en els darrers anys s'ha estat generalitzant la utilització combinada d'AINE amb IBP per tal d'evitar aquestes complicacions; realment està justificada aquesta pràctica?

Tots els AINE tenen la capacitat de lesionar la mucosa digestiva, mitjançant la inhibició de la ciclooxigenasa, però aquest efecte no és igual per a tots ells<sup>15</sup>. Els estudis epidemiològics mostren que els AINE menys tòxics són l'ibuprofèn, el diclofenac i el naproxèn<sup>16,17</sup>. Altrament, els més gastrolesius són piroxicam i ketorolac<sup>17</sup>. Darrerament s'estan investigant inhibidors selectius de la ciclooxigenasa 2, enzim que té una acció molt important en els processos inflamatoris. En aquests moments només es troba comercialitzat el celecoxib. Tot i que s'argumentava que aquesta classe de medicaments estava exempta de provocar lesions digestives a conseqüència de la manca d'efecte inhibidor sobre la ciclooxigenasa 1, l'enzim productor de les prostaglandines a nivell digestiu, aquest suposat avantatge no s'ha confirmat en els estudis publicats fins ara i poden ser, fins i tot, més tòxics per a la mucosa digestiva que algun dels AINE tradicionals com el diclofenac<sup>17,18</sup>. A més, amb el rofecoxib s'ha observat un augment del risc de patir events cardiovasculars com ictus i infarts de miocardi<sup>19</sup>; motiu pel qual s'ha retirat recentment del mercat.

Dades provinents d'estudis epidemiològics demostren que els principals factors de risc per

presentar un ulcus gastroduodenal o qualsevol de les seves complicacions són l'edat avançada (més de 70 anys principalment) i els antecedents previs d'ulcus, complicat o no. Un altre factor de risc rellevant és l'ús concomitant d'alguns fàrmacs, com els anticoagulants orals, els glucocorticoides<sup>20</sup> i l'àcid acetilsalicílic<sup>21</sup>. En aquest darrer cas, el risc és independent de la dosi utilitzada d'àcid acetilsalicílic, sigui antiagregant o antiinflamatori<sup>22</sup>.

**En la prevenció o el tractament de les úlceres gastroduodenals i les seves complicacions només han estat avaluats fins a l'actualitat els anàlegs de la prostaglandina, els antagonistes dels receptors H<sub>2</sub> i els IBP.** Els principals fàrmacs que han demostrat un efecte beneficiós en alguna d'aquestes indicacions han estat el misoprostol, la famotidina, la ranitidina, l'omeprazol i el lansoprazol. Una metaanàlisi recent va demostrar que en la prevenció de l'ulcus gastroduodenal, el misoprostol disminueix el risc d'ulcus gàstric en un 74 % i el d'ulcus duodenal en un 53 % comparat amb placebo<sup>23</sup>. Per a la prevenció de l'ulcus gàstric es prefereix una dosi diària de 600 ó 800 µg<sup>24</sup>. L'elevada incidència d'efectes adversos gastrointestinals (principalment diarrea) i la seva posologia incòmoda (s'ha d'administrar 4 vegades al dia), fa que el seu ús sigui molt limitat. Quant als antagonistes dels receptors H<sub>2</sub>, s'observa que quan s'administren a la dosi estàndard disminueixen el risc d'ulcus duodenal en un 64% comparat amb placebo, mentre que no hi ha evidència d'una disminució significativa del risc d'ulcus gàstric<sup>23</sup>.

L'omeprazol és l'IBP pel que hi ha més evidència en la prevenció de l'ulcus gastroduodenal. Comparat amb la ranitidina a dosis estàndard, la dosi de 20 mg/d d'omeprazol s'ha mostrat

**Taula 4. Interaccions farmacològiques dels inhibidors de la bomba de protons amb altres fàrmacs<sup>2</sup>**

Inhibidor de la bomba de protons	Augmenta les concentracions de:	Minva les concentracions de:
Omeprazol	Fenitoïna, diazepam, acenocumarol	Azols, sals de ferro, digoxina, teofil·lina
Lansoprazol		Azols, sals de ferro, digoxina, teofil·lina
Pantoprazol		Azols, sals de ferro, digoxina
Rabeprazol		Azols, sals de ferro, digoxina
Esomeprazol	Diazepam, acenocumarol	Azols, sals de ferro

**Taula 5. Situacions en què s'aconsella fer prevenció de la gastrotoxicitat induïda per AINE amb un inhibidor de la bomba de protons**

• Antecedent d'ulcus gastroduodenal	• Tractament combinat amb àcid acetilsalicílic
• Tractament combinat amb anticoagulants orals	• Edat avançada (sobretot a partir dels 70 anys)
• Tractament combinat amb corticoides	• Insuficiència cardíaca

superior per disminuir el risc d'ulcus tant gàstric com duodenal<sup>25</sup>.

**Per a la prevenció de les úlceres induïdes per AINE**, caldria en primer lloc evitar-ne llur ús, sobretot quan n'hi hauria prou amb un tractament analgèsic. En segon lloc, caldria donar la dosi d'AINE més baixa possible; en el cas de pacients que han de seguir tractament amb un AINE durant un període curt de temps s'han d'observar les mateixes precaucions i recomanacions que en el cas dels pacients tractats crònicament, atesa la capacitat d'aquests fàrmacs per produir toxicitat digestiva des de l'inici del tractament. En tercer lloc, caldria escollir els menys gastrolesius, com per exemple, ibuprofèn. El risc d'ulcus gastroduodenal i les seves complicacions augmenta proporcionalment amb el nombre de fàrmacs que s'associen. En els pacients tractats amb un anticoagulant oral s'ha d'evitar el tractament amb un AINE sempre que no sigui imprescindible. En els casos que no es pugui retirar l'antiinflamatori és recomanable fer prevenció de la gastrotoxicitat amb un IBP<sup>26</sup>. A la taula 5 s'especifiquen les situacions en què s'aconsella fer prevenció de la lesió de la mucosa gastrointestinal. Fora d'aquestes situacions NO S'HAURIA D'ASSOCIAR UN IBP EN EL TRACTAMENT CONCOMITANT AMB AINE.

Malgrat existeix una tendència creixent a fer prevenció de la gastrotoxicitat associada a altres tipus de medicaments suposadament "gastrolesius" distints dels AINE, l'evidència existent només es redueix al tractament concomitant amb AINE, per la qual cosa, aquesta política de prevenció de lesió de la mucosa gastrointestinal s'ha de limitar al tractament concomitant amb AINE i en les situacions establertes a la taula 6.

## Conclusions

Els IBP han demostrat ser efectius en el tractament del reflux gastroesofàgic, ulcus gastroduodenal, síndrome de Zollinger-Ellison i com a fàrmac preventiu de la lesió de la mucosa gastrointestinal induïda per AINE. En tots aquests processos, els IBP han demostrat ser més eficaços que els antagonistes dels receptors H<sub>2</sub>. Les diferències quant a eficàcia entre els cinc principis comercialitzats fins a la data són molt minses, encara que esomeprazol ha mostrat lleugera superioritat en el tractament del reflux gastroesofàgic. Pantoprazol i rabeprazol presenten menys interaccions que omeprazol i esomeprazol. No obstant això, les importants diferències en el cost entre tots ells i el fet que

omeprazol hagi estat l'IBP més estudiat, fa que aquest sigui el principi més recomanat.

Abans de començar el tractament amb AINE cal avaluar els factors de risc del pacient. Sempre que es pugui cal restringir-ne llur ús i només cal indicar-los quan és realment necessari. Tots els AINE presenten toxicitat gastrointestinal, però el risc no és el mateix per a tots ells; l'ibuprofèn i el diclofenac són els menys tòxics. Els grups farmacològics que han demostrat un efecte en la prevenció del risc d'ulcus han estat misoprostol, famotidina, ranitidina, omeprazol i lansoprazol. L'omeprazol s'ha mostrat superior al misoprostol i la ranitidina a dosis estàndard en la prevenció de l'ulcus gastroduodenal, però la seva utilització no s'ha de generalitzar a tots els pacients que prenen AINE; només s'hauria d'administrar-lo en les situacions esmentades.

## Bibliografia

- 1 Anònim. Despesa farmacèutica: Atenció primària. Institut Català de la Salut. Adreça electrònica: [http://www.gencat.net/ics/professionals/farm\\_despesa\\_primaria.htm](http://www.gencat.net/ics/professionals/farm_despesa_primaria.htm) (últim accés: 27.09.04)
- 2 Dekel R, Morse C, Fass R. The role of proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2004;64:277-95.
- 3 Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrándiz J, Martínez G; Centro Cochrane Iberoamericano. Guia de pràctica clínica en el manejo de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:85-110.
- 4 Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.
- 5 Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
- 6 Hellstrom PM, Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:106-11.
- 7 Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazol 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:179-86.
- 8 Anònim. Recommended regimens for Helicobacter pylori eradication. British National Formulary. Adreça electrònica: <http://www.bnf.org/bnf/> (últim accés: 27.09.04)
- 9 Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
- 10 Jung R, MacLaren R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1929-37.
- 11 Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:255-70.
- 12 Anònim. Proton pump inhibitors. British National Formulary. Adreça electrònica: <http://www.bnf.org/bnf/> (últim accés: 27.09.04)
- 13 Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
- 14 Servei Català de la Salut. Prevenció de l'úlcer gastroduodenal induïda per antiinflamatoris no esteroidals. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 1998;10:55-58.
- 15 Hernández S, García LA. Associations between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding perforation. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
- 16 Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991;337:85-9.
- 17 Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411-420.

<sup>18</sup> Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002; 24:1287-8.

<sup>19</sup> Wooltorton E. What's all the fuss? Safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex). *JAMA* 2002;166:1692-3.

<sup>20</sup> Nielsen GL, Sorensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, McLaughlin JK, Tage-Jensen U, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* 2001;111:541-5.

<sup>21</sup> Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.

<sup>22</sup> Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.

<sup>23</sup> Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4): CD002296.

<sup>24</sup> Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.

<sup>25</sup> Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.

<sup>26</sup> Lanás A, Martín E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos digestivos de los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:485-502.

Data de redacció: **setembre 2004**

En el proper número: **Teràpies biològiques per al tractament de l'artritis reumatoide**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director** Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>

