



UTILIZACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Carles Llor.

Médico de familia
EAP Tarragona-6

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones se han convertido en los fármacos más eficaces para el tratamiento de diversos procesos gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, el úlcus gastroduodenal, síndrome de Zollinger-Ellison y en la prevención de la gastrototoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos, sin que existan diferencias relevantes entre ellos. Estos medicamentos han demostrado un excelente perfil con pocos efectos adversos en los 18 años que llevan en el mercado farmacéutico. Por este motivo, se trata de uno de los grupos farmacológicos que más ha aumentado su consumo en los últimos años en Catalunya. Además, se ha detectado una utilización excesiva en alguna de estas situaciones, principalmente como preventivo de la gastrototoxicidad inducida por antiinflamatorios. En estos casos sólo se tendría que hacer prevención de la lesión de la mucosa gastrointestinal cuando hubiera antecedente de úlcus gastroduodenal, edad avanzada, tratamiento combinado con anticoagulantes orales, corticoides o ácido acetilsalicílico, e insuficiencia cardíaca. En este documento se revisan estas indicaciones para hacer un uso más racional.

Palabras clave

Inhibidores de la bomba de protones, reflujo gastroesofágico, úlcera péptica.

Introducción

Tanto en la atención primaria de salud como en la atención hospitalaria se ha producido un aumento de la prescripción de medicamentos antiulcerosos en los últimos años, principalmente a costa de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). En el año 2003, el gasto de este grupo farmacológico supuso un poco más del 14% del gasto total realizado por los médicos de atención primaria¹.

Los IBP suprimen el ácido gástrico mediante la inhibición de la bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa) de las células parietales gástricas. En la actualidad se encuentran comercializados en nuestro país cinco principios activos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. En la tabla 1 se especifican los parámetros farmacocinéticos de todos ellos.

Eficacia clínica

La enfermedad por reflujo gastroesofágico cursa con un cuadro de pirosis, regurgitación y algunas veces con disfagia. El manejo del reflujo gastroesofágico incluye tratamiento farmacológico, cambios en el estilo de vida (supresión del consumo de alcohol y de alimentos que lo agraven como las grasas, reducción de peso, cesación tabáquica, elevación de la cabecera de la cama) y, en algunos casos, cirugía. El tratamiento inicial se tiene que dirigir según la gravedad de los síntomas, ajustando la terapia a la respuesta conseguida. Es muy importante la duración de la supresión ácida durante todo el día.

En casos leves es suficiente con un tratamiento con antiácidos y en algunos casos se deberán asociar los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina. Hay que considerar los IBP en casos refractarios y siempre que los síntomas sean graves. La duración del tratamiento ha de ser de 4-6 semanas y en la esofagitis grave (ulceración esofágica, reflujo esófago-faríngeo, esófago de Barrett) hasta 8 semanas. La tasa de curación sobrepasa el 90 % en la esofagitis erosiva y se acerca al 80 % en el esófago de Barrett. Si hay fracaso terapéutico se puede considerar doblar la dosis estándar³. No hay diferencias significativas entre los diversos IBP. En un metaanálisis donde se comparaban 26 ensayos clínicos aleatorizados controlados se observó que después de 8 semanas de tratamiento, la resolución de síntomas con rabeprazol, pantoprazol y lansoprazol fue similar a omeprazol⁴. Esomeprazol a dosis altas (40 mg/día) parece ser ligeramente más efectivo que omeprazol a dosis habituales (20 mg diarios) en el tratamiento de la esofagitis erosiva al cabo de 8 semanas, pero las diferencias observadas no son clínicamente relevantes⁵. En el tratamiento a largo plazo sería recomendable disminuir la dosis de forma progresiva o administrarlo de forma intermitente, hasta ajustarla a la dosis mínima eficaz.

En el tratamiento del úlcus gástrico y duodenal, todos estos medicamentos presentan superioridad a los antagonistas de los receptores H₂ en cuanto a la rapidez de resolución y a los índices globales de curación de las úlceras. En el úlcus duodenal, los IBP a dosis equipotentes son efectivos a las 4-8 semanas de tratamiento, sin presentar diferencias clínicamente relevantes entre ellos⁶. No obstante, rabeprazol ha mostrado ser ligeramente más efectivo que omeprazol en un ensayo clínico realizado con 205 pacientes con úlcera duodenal después de cuatro semanas de tratamiento (98 % vs. 93 % de curación)⁷; no obstante, estas diferencias son poco relevantes desde el punto de vista clínico. La recurrencia de las úlceras duodenales al realizar tratamiento con IBP a dosis de mantenimiento se puede limitar hasta un 20 % por año. En el tratamiento de las úlceras gástricas las dosis han de ser superiores a las anteriores y la duración del

tratamiento ha de ser más prolongado, hasta 8 semanas. **Para la erradicación de *H. pylori*** se recomienda la triple terapia que incluye un IBP + amoxicilina 1 g/12 horas + claritromicina (500 mg/12 horas) o metronidazol, durante 7 días⁸. (Tabla 2). No hay diferencia entre los diversos IBP en relación a la eficacia en este proceso.

En el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, los IBP son de elección a dosis elevadas. Todos estos fármacos son eficaces en esta indicación, aunque sólo omeprazol, lansoprazol y pantoprazol tienen la indicación aprobada en nuestro país.

En el tratamiento de la hemorragia por úlcus péptico, todos los IBP reducen el sangrado y disminuyen las necesidades de transfusión⁹. **En la prevención de la aspiración ácida antes de la anestesia general**, lansoprazol y omeprazol han demostrado su eficacia en la prevención de las neumonitis por aspiración. **En la prevención de las úlceras por estrés**, indicada en enfermos con shock, fallo multiorgánico, hipotensión prolongada, antecedentes de úlcus gastrointestinal o hemorragia durante el año anterior, quemados > 35 % de la superficie corporal, sometidos a neurocirugía, traumatismo craneal grave, politraumatizados, con lesiones de médula espinal, insuficiencia renal, transplantados, ventilación mecánica de más de 8 horas o coagulopatías, son de elección los antagonistas de los receptores H₂ o el sucralfato; sólo se tiene que añadir un IBP cuando fracase la terapia inicial¹⁰. Se tendrá que hacer el tratamiento, preferentemente por vía oral, mientras estén presentes los factores de riesgo.

Dosificación

Por vía oral, una única dosis administrada por la mañana es más eficaz que la misma dosis administrada por la noche^{1,11}. En caso de necesitar administrar dosis superiores, como en el síndrome de Zollinger-Ellison, se tiene que repartir la dosis total en dos tomas al día¹¹. Se recomienda que los IBP se tomen media hora antes de las comidas para no disminuir la biodisponibilidad sistémica.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la bomba de protones²

Parámetro farmacocinético	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Dosis usual al día	20-40 mg	15-30 mg	20-40 mg	20 mg	20-40 mg
Biodisponibilidad	30-40 %	80 %	77 %	52 %	64 %
Tiempo máximo	2 h	1,7 h	2,5 h	2 - 5 h	1,5 h
Tiempo de semivida	0,7 h	2 h	1 h	1 h	1,3 h
Duración del efecto	24 - 72 h	> 24 h	24 - 72 h	24 h	24 - 72 h
Unión a proteínas	95 %	97 %	98 %	95 %	97 %
Excreción urinaria de la dosis oral	77 %	35 %	71 %	90 %	80 %

Tabla 2. Regímenes recomendados para la erradicación del *Helicobacter pylori* y coste

Inhibidor de la bomba de protones	Amoxicilina ^f	Clarithromicina ^f	Metronidazol	Coste para una pauta de 7 días
Omeprazol ^f 20 mg/12 horas	1 g/12 horas	500 mg/12 horas	-	33,81 €
Omeprazol ^f 20 mg/12 horas	500 mg/8 horas	-	400 mg/8 horas	14,18 €
Lansoprazol 30 mg/12 horas	1 g/12 horas	500 mg/12 horas	-	53,58 €
Lansoprazol 30 mg/12 horas	1 g/12 horas	-	400 mg/12 horas	35,27 €
Pantoprazol 40 mg/12 horas	1 g/12 horas	500 mg/12 horas	-	53,78 €
Rabeprazol 20 mg/12 horas	1 g/12 horas	500 mg/12 horas	-	53,58 €
Esomeprazol 20 mg/12 horas	1 g/12 horas	500 mg/12 horas	-	49,91 €

^fTienen actualmente precio de referencia

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

Tabla 3. Dosis recomendadas de los inhibidores de bomba de protones para cada indicación clínica en el adulto

Indicación clínica	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Reflujo gastroesofágico	20-40 mg/día (mantenimiento: 20 mg/d)	15-30 mg/día (mantenimiento:15 mg/d)	40 mg/día (mantenimiento: 20 mg/d)	20 mg/día (mantenimiento:10 mg/d)	20-40 mg/día (mantenimiento:20 mg/d)
Úlcera gastroduodenal	20-40 mg/día (mantenimiento: 20 mg/d)	15-30 mg/día (mantenimiento:15 mg/d)	40 mg/día (mantenimiento: 20 mg/d)	20 mg/día (mantenimiento: 10 mg/d)	
Úlcera duodenal asociada a <i>H. pylori</i>	20 mg/12 horas	30 mg/12 horas	40 mg/12 horas	20 mg/12 horas	20 mg/12 horas
Síndrome de Zollinger-Ellison	80-120 mg/día (en dos tomas)	120 mg/día (en dos tomas)	80-160 mg/día (en dos tomas)		
Prevención de la gastrotoxicidad per AINE	20 mg/día	15-30 mg/día	20 mg/día		

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Para cambiar a la vía endovenosa cuando el enfermo no pueda ser tratado por vía oral se utilizarán las mismas dosis que por vía oral (hay que disolver la dosis en 100 ml de suero fisiológico o suero glucosado al 5 % y pasarla en 10-15 minutos). En la tabla 3 se muestran las dosis equivalentes para cada indicación clínica en el adulto. En pediatría, el único IBP aprobado es el omeprazol.

Efectos secundarios

Los IBP **se han de utilizar con mucho cuidado en caso de hepatopatía, durante el embarazo y en la lactancia.** Estos fármacos pueden enmascarar los síntomas de un proceso neoplásico y, por tanto, hay que tener en cuenta cualquier cambio sintomático en personas de más de 45 años con la finalidad de descartar cáncer gástrico.

Entre los efectos secundarios de estos fármacos, los más comunes son sequedad de boca, cefalea, alteraciones gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, estreñimiento, flatulencia o abdominalgia y reacciones de hipersensibilidad, como rash, urticaria, angioedema o bronco-

espasmo. Se han descrito otros efectos secundarios menos frecuentes, en menos del 1 % de los casos, en que se incluyen insomnio, vértigo, depresión, edema, alteraciones hematológicas (agranulocitosis, leucocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia), nefritis intersticial y visión borrosa¹².

Interacciones

Los IBP pueden interactuar por su capacidad de elevar el pH gástrico y por su metabolismo hepático a través del CYP450. En la tabla 4 se describen las interacciones más importantes.

Coste

Hay diferencias importantes entre los distintos IBP. Así, omeprazol es mucho más barato (omeprazol 20 mg 14 comp tiene fijado el precio de referencia en 4,63 €). Por otro lado, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol a dosis equipotentes tienen un precio superior a 20 €.

Prevención de la gastrotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) forman uno de los grupos farmacológicos más prescritos, principalmente en atención primaria. Aunque, en general, son medicamentos bien tolerados, pueden dar diferentes efectos adversos, siendo los digestivos los más frecuentes. La dispepsia se puede presentar en el 10-20 % de los pacientes tratados y otras complicaciones incluyen el úlcus gastroduodenal en forma de hemorragia gastrointestinal o de perforación, con una mortalidad estimada por hemorragia de un 5-10 %¹³. En el 1998, el Butlletí d'Informació Terapèutica ya trató la prevención de la úlcera gastroduodenal por AINE¹⁴; pero en los últimos años se ha estado generalizando la utilización combinada de AINE con IBP para evitar estas complicaciones; ¿realmente está justificada esta práctica?

Todos los AINE tienen la capacidad de lesionar la mucosa digestiva, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa; pero este efecto no es igual para todos ellos¹⁵. Los estudios epidemiológicos muestran que los AINE menos tóxicos son el ibuprofeno, el diclofenaco y el naproxeno^{16,17}. Por otro lado, los más gastrolesivos son piroxicam y ketorolaco¹⁷. Últimamente se están investigando inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, enzima que tiene una acción muy importante en los procesos inflamatorios. En estos momentos sólo se encuentra comercializado el celecoxib. A pesar de que se argumentaba que esta clase de medicamentos estaba exenta de provocar lesiones digestivas a consecuencia de la falta de efecto inhibitor sobre la ciclooxigenasa 1, el enzima productor

de las prostaglandinas a nivel digestivo, esta supuesta ventaja no se ha confirmado en los estudios publicados hasta ahora y pueden ser, incluso, más tóxicos para la mucosa digestiva que alguno de los AINE tradicionales como el diclofenaco^{17,18}. Además, con el rofecoxib se ha observado un aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares como ictus y infartos de miocardio¹⁹; motivo por el que se ha retirado recientemente del mercado.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos demuestran que los principales factores de riesgo de presentar un úlcus gastroduodenal o cualquiera de sus complicaciones son la edad avanzada (más de 70 años principalmente) y los antecedentes previos de úlcus, complicado o no. Otro factor de riesgo relevante es el uso concomitante de algunos fármacos, como los anticoagulantes orales, los glucocorticoides²⁰ y el ácido acetilsalicílico²¹. En este último caso, el riesgo es independiente de la dosis utilizada de ácido acetilsalicílico, sea antiagregante o antiinflamatoria²².

En la prevención o el tratamiento de las úlceras gastroduodenales y sus complicaciones sólo han sido evaluados hasta ahora los análogos de la prostaglandina, los antagonistas de los receptores H₂ y los IBP. Los principales fármacos que han demostrado un efecto beneficioso en alguna de estas indicaciones han sido el misoprostol, la famotidina, la ranitidina, el omeprazol y el lansoprazol. Un metaanálisis reciente demostró que en la prevención del úlcus gastroduodenal, el misoprostol disminuye el riesgo de úlcus gástrico en un 74 % y el del úlcus duodenal en un 53 % comparado con placebo²³. Para la prevención del úlcus gástrico se prefiere una dosis diaria de 600 ó 800 µg²⁴. La elevada

Tabla 4. Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la bomba de protones con otros fármacos²

Inhibidor de la bomba de protones	Aumenta las concentraciones de:	Disminuye las concentraciones de:
Omeprazol	Fenitoina, diazepam, acenocumarol	Azoles, sales de hierro, digoxina, teofilina
Lansoprazol		Azoles, sales de hierro, digoxina, teofilina
Pantoprazol		Azoles, sales de hierro, digoxina
Rabeprazol		Azoles, sales de hierro, digoxina
Esomeprazol	Diazepam, acenocumarol	Azoles, sales de hierro

Tabla 5. Situaciones en que se aconseja hacer prevención de la gastrotoxicidad inducida por AINE con un inhibidor de la bomba de protones

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de úlcus gastroduodenal • Tratamiento combinado con anticoagulantes orales • Tratamiento combinado con corticoides | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico • Edad avanzada (sobretudo a partir de los 70 años) • Insuficiencia cardíaca |
|--|---|

incidencia de efectos adversos gastrointestinales (principalmente diarrea) y su posología incómoda (se tiene que administrar cuatro veces al día), hace que su uso sea muy limitado. En cuanto a los antagonistas de los receptores H₂, se observa que cuando se administran a la dosis estándar disminuyen el riesgo de úlcus duodenal en un 64% comparado con placebo, mientras que no hay evidencia de una disminución significativa del riesgo de úlcus gástrico²³.

El omeprazol es el IBP que tiene más evidencia en la prevención del úlcus gastroduodenal. Comparado con la ranitidina a dosis estándar, la dosis de 20 mg/d de omeprazol se ha mostrado superior para disminuir el riesgo de úlcus tanto gástrico como duodenal²⁵.

Para la prevención de las úlceras inducidas por AINE, se tendría en primer lugar que evitar su uso, sobretodo cuando podría ser suficiente un tratamiento analgésico. En segundo lugar, habría que dar la dosis de AINE más baja posible; en el caso de pacientes que han de seguir tratamiento con un AINE durante un período corto de tiempo se tienen que observar las mismas precauciones y recomendaciones que en el caso de los pacientes tratados crónicamente, debido a la capacidad de estos fármacos para producir toxicidad digestiva desde el inicio del tratamiento. En tercer lugar, se tendrían que elegir los menos gastrolesivos, como por ejemplo, ibuprofeno. El riesgo de úlcus gastroduodenal y sus complicaciones aumenta proporcionalmente con el número de fármacos que se asocian. En los pacientes tratados con un anticoagulante oral se tiene que evitar el tratamiento con un AINE siempre que no sea imprescindible. En los casos en que no se pueda retirar el antiinflamatorio es recomendable hacer prevención de la gastrotoxicidad con un IBP²⁶. En la tabla 5 se especifican las situaciones en que se aconseja hacer prevención de la lesión de la mucosa gastrointestinal. Fuera de estas situaciones **NO SE TENDRÍA QUE ASOCIAR UN IBP EN EL TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON AINE**.

Aunque existe una tendencia creciente en hacer prevención de la gastrotoxicidad asociada a otros tipos de medicamentos supuestamente "gastrolesivos" distintos de los AINE, la evidencia existente sólo se reduce al tratamiento concomitante con AINE, por lo que, esta política de prevención de lesión de la mucosa gastrointestinal se tiene que limitar al tratamiento concomitante con AINE y en las situaciones establecidas en la tabla 5.

Conclusiones

Los IBP han demostrado ser efectivos en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, úlcus gastroduodenal, síndrome de Zollinger-Ellison y como fármaco preventivo de la lesión de la mucosa gastrointestinal inducida por AINE. En todos estos procesos, los IBP han demostrado ser más eficaces que los antagonistas de los receptores H₂. Las diferencias en cuanto a eficacia entre los cinco principios comercializados hasta la fecha son muy pocas, aunque esomeprazol ha mostrado ligera superioridad en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Pantoprazol y rabeprazol presentan menos interacciones que omeprazol y esomeprazol. A pesar de esto, las importantes diferencias en el coste entre todos ellos y el hecho que omeprazol haya sido el IBP más estudiado, hacen que éste sea el principio activo más recomendado.

Antes de comenzar el tratamiento con AINE se tienen que evaluar los factores de riesgo del paciente. Siempre que se pueda hay que restringir su uso y sólo se tienen que indicar cuando sea realmente necesario. Todos los AINE presentan toxicidad gastrointestinal, pero el riesgo no es el mismo para todos ellos; el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos tóxicos. Los grupos farmacológicos que han demostrado un efecto en la prevención del riesgo de úlcus han sido misoprostol, famotidina, ranitidina, omeprazol y lansoprazol. El omeprazol se ha mostrado superior al misoprostol y la ranitidina a dosis estándar en la prevención del úlcus gastroduodenal, pero su utilización no se debe generalizar a todos los pacientes que toman AINE; sólo se tendría que administrar en las situaciones comentadas.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Despesa farmacéutica: Atención primaria. Institut Català de la Salut. Dirección electrónica: http://www.gencat.net/ics/professionals/farm_despesa_primaria.htm (último acceso: 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. Guía de práctica 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 al. 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 Anónimo. Recommended regimens for *Helicobacter pylori* eradication. British National Formulary. Dirección electrónica: <http://www.bnf.org/bnf/> (último acceso: 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 JO, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:255-70.
- ¹² Anónimo. Proton pump inhibitors. British National Formulary. Dirección electrónica: <http://www.bnf.org/bnf/> (último acceso: 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 antiinflammatory 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 antiinflammatory 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Wooltorton E. What's all the fuss? Safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex). *JAMA* 2002;166:1692-3.
- ²⁰ Nielsen GL, Sorensen HT, Mellemkjoer 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.
- ²¹ Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
- ²² Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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 esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:485-502.

Fecha de redacció: **setiembre 2004**

En el próximo número: **Terapias biológicas para el tratamiento de la 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 Altímiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, 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>