

## Puntos de vista

## Diclofenaco más misoprostol: ¿Dos fármacos mejor que uno?

Juan Carlos Maldonado R.

Laboratorio de Fisiología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Quito-Ecuador.

Con un grupo de estudiantes del pregrado de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, que realizan sus prácticas clínicas a nivel hospitalario, conversábamos en algún momento sobre la fisiopatología de la úlcera gastroduodenal y surgió el aspecto referente a las implicaciones que tienen en la misma los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Esto condujo a topar el tema de un medicamento del cual habíamos escuchado en el hospital y que aparentemente podría ser una útil herramienta terapéutica. Algunos de los considerandos que se abordaron con el grupo de estudiantes es lo que se comenta en las siguientes líneas.

Hace varios meses se empezó a comercializar en el mercado farmacéutico ecuatoriano un producto que contiene como principios activos diclofenaco 50 mg y misoprostol 200 µg en forma farmacéutica de tabletas, constituidas por una capa externa de liberación inmediata de misoprostol, una capa de cubierta entérica y un núcleo conteniendo el diclofenaco.<sup>1</sup> La razón que justificaría esta combinación a dosis fija podría parecer obvia pero, ¿realmente tiene razón de ser?

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroide y como todos los otros AINEs puede conducir al apareamiento de efectos indeseables, principalmente en el aparato gastrointestinal. Es innegable el papel de los AINEs en la génesis de la úlcera péptica, efecto relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa tipo 2.<sup>2</sup> Por otro lado, el misoprostol es un análogo de la prostaglandina PGE1 y en los últimos años se ha comentado sobre el beneficio que puede ofrecer para la prevención de la úlcera gastroduodenal.<sup>3-5</sup> Mirando la situación de una manera simple, por una relación causa-efecto, podría tener sentido combinar ambos fármacos: el diclofenaco para ofrecer una acción antiinflamatoria y el misoprostol para proteger al paciente que se encuentra bajo el tratamiento con el antiinflamatorio.

Sin embargo, si bien la eficacia del misoprostol ha sido demostrada en ensayos clínicos que utilizaron como población diana a grupos de pacientes con diagnóstico exclusivo de artritis reumatoidea,<sup>4,5</sup> este fármaco tiene sus propios efectos indeseables, especialmente en el mismo aparato gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náusea y vómito, pero principalmente diarrea.<sup>6</sup> Justamente en el estudio de Silverstein et al,<sup>4</sup> el 20% de los pacientes tratados con misoprostol se retiraron durante el primer mes de la terapia a causa de las reacciones adversas (sobre todo diarrea), contra un 15% de retiros en el grupo tratado con placebo ( $p < 0,001$ ). En

las embarazadas el misoprostol está contraindicado, porque puede dar lugar a malformaciones congénitas, especialmente: defectos de los nervios craneales (pares V, VI y VII), equinovarus y artrogriposis de los miembros inferiores.<sup>7</sup> Igualmente, por sus efectos uterotónicos puede ser causa de parto prematuro y aborto,<sup>6-8</sup> debido a lo cual ya se ha reportado el mal uso que se puede dar a este fármaco.<sup>9</sup> Otras reacciones adversas asociadas con el uso de misoprostol son sangrado vaginal, menorragia, sangrado intermenstrual, rash cutáneo y cefalea.<sup>6</sup>

Ahora bien, si hemos de considerar el riesgo de enfermedad ulcerosa asociado al consumo del diclofenaco, dos de los estudios epidemiológicos más importantes,<sup>10,11</sup> que determinaron el riesgo individual de hemorragia gastrointestinal para los distintos tipos de AINEs, reportaron que la toma de diclofenaco aumenta entre 3,9 y 4,2 veces el riesgo de presentar el evento, cifras superiores a las del ibuprofeno pero inferiores a las de otros fármacos. De por sí, para disminuir el riesgo de enfermedad ulcerosa por el uso de los AINEs estos se deben prescribir solamente cuando existen indicaciones claras y si el paciente no ha respondido al tratamiento con analgésicos, seleccionando el AINE menos tóxico e iniciar el tratamiento a las dosis mínimas eficaces.<sup>8,11</sup>

La idea de emplear un fármaco para cada problema, resulta torpe y cae fuera de la filosofía del uso racional de los medicamentos, favoreciendo el apareamiento de interacciones medicamentosas. Al respecto de esto último, ya en algún momento se manifestó que el misoprostol podía modificar la farmacocinética del diclofenaco, disminuyendo su efecto cuando se administraban ambos fármacos por separado,<sup>12,13</sup> mientras que otro estudio,<sup>14</sup> que también estudió la farmacocinética tras la administración del producto conteniendo la combinación de los dos principios activos, mostró que si bien no existían interacciones significativas se presentaban variaciones interindividuales.

La combinación de diclofenaco más misoprostol, al igual que otras combinaciones a dosis fijas, puede ser considerada irracional e injustificada. La Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones científicas promueven el uso de monodrogas cuando se debe ofrecer un tratamiento farmacológico y cuando se requiere más de una sustancia es aconsejable que se administren como productos separados y no como combinaciones a dosis fijas.<sup>15</sup>

Finalmente, no existen datos publicados de estudios clínicos adecuadamente controlados que demuestren la efi-

caja y la seguridad de esta combinación de diclofenaco más misoprostol, pero la publicidad del producto lo señala como: más rápido, más potente, más seguro y sin riesgo gastroduodenal.<sup>1</sup> La profilaxis de la úlcera gastroduodenal por AINEs no está indicada en todos los pacientes tratados, pudiendo beneficiarse aquellos que tienen una edad avanzada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o de enfermedad ulcerosa, enfermedad cardiovascular o son usuarios de anticoagulantes orales.<sup>6,8</sup> Por todo esto, ¿se puede pensar que dos fármacos en un mismo medicamento son mejor que uno? De todas formas, si la decisión es utilizarlo, sería aconsejable mantener un seguimiento cercano del paciente, investigando el apareamiento de efectos adversos. Después de todo, solamente un profesional atento puede detectar el apareamiento de los efectos indeseables que no se han reconocido durante los estudios anteriores a la comercialización de un medicamento.

### Bibliografía

1. Guía farmacéutica. Edición N° 57. Edifarm. Mayo, 1999
2. Hayllar J, Bjarnason I. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-522
3. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Kaszewski R, et al: Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-262
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249
5. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-350
6. Misoprostol. En: Reynolds JEF, editor. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. Thirtieth Edition. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 1157-1158
7. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB: Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624-1627
8. Anónimo: Úlcera gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroides y su prevención. *Butletí groc* 1997; 10: 9-12
9. Coelho HLL, Teixeira AC, Santos AP, Barros Forte E, Macedo Morais S, La Vecchia C, et al: Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brasil. *Lancet* 1993; 341: 1261-1263
10. García Rodríguez LA, Jick H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
11. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al: Risks of bleeding peptic ulcers associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
12. Damman HG, Simon-Schultz J, Steinhoff I, Damaschke A, Schmoldt A, Sallowsky E: Differential effects of misoprostol and ranitidine on the pharmacokinetics of diclofenac and gastrointestinal symptoms. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 345-349
13. Rizzack MA, editor: *The Medical Letter. Handbook of adverse drug interactions*. New York: The Medical Letter, Inc, 1995; 214
14. Karim A: Pharmacokinetics of diclofenac and misoprostol when administered alone or as a combination product. *Drugs* 1993; 45 (Suppl 1): 7
15. Associações Medicamentosas. En: Rozenfeld S, Pepe VLE, editoras. *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992; 279-282