



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**  
**Area de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TÉCNICO N° 33-2005:**  
**Pantoprazol ampolla por 40 mg**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Medicamento solicitado: Pantoprazol 40 mg ampolla  
Institución: Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa  
Alternativas del PNME: No consigna en la solicitud  
Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Ulcera gástrica  
Ulcera duodenal  
Hemorragia digestiva alta en UCI  
Motivo por el cual fue solicitado: Falla terapéutica y carencia de una alternativa en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Otros datos de la Solicitud:

<b>Bimestre</b>	<b>Casos estimados:</b>	<b>Cantidad solicitada</b>	<b>Cantidad Adquirida</b>
Ene - Feb - Mar 2004	36	100	110
Abr - May - Jun 2004	36	100	189
Jul - Ago 2004	36	100	230
Set - Oct 2004	36	130	130
	<b>144</b>	<b>430</b>	<b>659</b>



## II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Ranitidina 50 mg ampolla Omeprazol 20 mg tabletas
DCI:	Pantoprazol 40 mg ampolla
ATC:	A02BC04 Pantoprazol <sup>1</sup>
DDD:	40 mg (P)
Grupo Terapéutico OMS:	17.1 Antiácidos y otros antiulcerosos
Precio de venta unitario:	S/. 60.30
Disponibilidad en el mercado:	

Compañía	Nombre comercial
<b>a) Medicamento solicitado:</b>	
<b>Pantoprazol 40 mg ampolla (2 Registros Sanitarios)</b>	
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A	Tonval 40mg
FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A	Zoltum 40 mg
<b>b) Medicamentos del petitorio:</b>	
<b>Ranitidina 50 mg ampollas (25 Registros Sanitarios)</b>	
ROEMMERS S.A.	Atural 50 mg/ 5ml
ROEMMERS S.A.I.C.F.	Atural 50 mg/5 ml
KLONAL S.R.L.	Gastrozac 50 mg/5 ml
RANBAXY LABORATORIES LIMITED	Histac 50 mg/2 ml
CORPORACION INFARMASA S.A.	Ranit 50 mg/2 ml
SANDERSON S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
VIDRIO TECNICO DE COLOMBIA S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
LAB. CHILE S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
MAC MOHAN PHARMA LTD.	Ranitidina 50 mg/2ml
INTAS PHARMACEUTICALS LTD.	Ranitidina 50 mg/2ml
GLAND PHARMA LTD.	Ranitidina 50 mg/2ml
LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA	Ranitidina 50 mg/2ml
WUXI N° 7 PHARMACEUTICAL CO. LTD	Ranitidina 50 mg/2ml
UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES	Ranitidina 50 mg/2ml
MISSION PHARMACEUTICALS LIMITED	Ranitidina 50 mg/2ml



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

Compañía	Nombre comercial
FARMIONNI SCALPI S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
SISHUI XIERKANG PHARMACEUTICAL	Ranitidina 50 mg/2ml
CORPORACION INFARMASA S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
MEDIFARMA S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
INSTITUTO SEROTERAPICO PERUANO S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
CIPA S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
INSTITUTO SEROTERAPICO PERUANO S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
CORPORACION INFARMASA S.A.	Ranitidina 50 mg/2ml
M/S SYNCOM FORMULATIONS	Synetidin 50 mg/2 ml
GLAXO WELLCOME MEXICO S.A	Zantac 50 mg/2 ml

**c) Otros Medicamentos alternativos:**

**Omeprazol 40 mg ampolla (11 Registros sanitarios)**

NORTHIA S.A.C.I.F.I.A.	Fendiprazol 40 mg
LEMERY S. A.	Gerdex 40 mg
ASTRAZENECA A.B	Losec 40 mg infusion parenteral
M.R. PHARMA S.A.	Monoprazol 40 mg
GLAND PHARMA LTD	Omepra N 40 mg
BIOCROM S.A.	Omeprazol 40 mg
ARISTON INDUSTRIAS QUIMICAS E FARMACEUTICAS LTDA.	Omeprazol 40 mg
VITROFARMA LTDA.	Omeprazol 40 mg
LABORATORIO ION S.A.	Omeprazol 40 mg
EUROFARMA LABORATORIOS LTDA	Omeprazol 40 mg
IMA S.A.I.C.	Omeprazol 40 mg/10 ml

Fecha de búsqueda bibliográfica: Noviembre 2005<sup>1</sup>

Condición(es) clínicas evaluadas: Hemorragia digestiva en paciente crítico

## TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA EN PACIENTE CRITICO

- La hemorragia por úlcera péptica es una causa frecuente del ingreso de urgencia al hospital. La incidencia estimada es de 36 por cada 100 000 adultos por año (Rockall 1995). Se asocia con morbilidad, mortalidad y costo de la atención sanitaria importantes. La mortalidad es aún de alrededor del

<sup>1</sup> La búsqueda se limitó a ensayos realizados en la esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas (manía aguda y agitación en la enfermedad de Alzheimer).



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

12% y puede llegar al 20% entre los pacientes de edad avanzada y aquellos con considerable co-morbilidad (Rockall 1995; Chung 2001).

- Los factores asociados con un alto riesgo de nuevas hemorragias, cirugía y mortalidad son: la presencia de shock circulatorio en la hospitalización, las nuevas hemorragias, la enfermedad médica concomitante, la transfusión de más de 5 unidades de sangre, más de 60 años de edad y la detección endoscópica de úlceras activas. Las tasas de nuevas hemorragias, según la detección endoscópica, varían en un 55% de las úlceras rezumantes. De estas, el 43% presentan vasos visibles, el 22% coágulos sanguíneos adherentes, el 10% manchas pigmentadas y el 5% una base limpia (Laine 1994). Sin embargo, puede ser difícil distinguir entre estas categorías (Kolkman 1996). Se encontró que un tamaño de úlcera mayor a 1 cm se asocia con un mayor riesgo de nuevas hemorragias (Khuroo 1997). La hemorragia por úlcera péptica se detiene espontáneamente en un 70% a un 80% de los pacientes (Kolkman 1996).
- El tratamiento actual de las úlceras sangrantes incluye la reposición de líquidos, el tratamiento de co-morbilidad, la administración de fármacos inhibidores de la secreción de ácido, el tratamiento hemostático endoscópico y la cirugía (Palmer 2002). Una de las medidas de tratamiento más importantes en el tratamiento de la úlcera con hemorragia aguda es la reposición inmediata de líquidos; cuando esto se introdujo en la década del treinta la mortalidad se redujo a la mitad (Allan 1976). El tratamiento endoscópico de la hemorragia por úlcera péptica puede controlar la hemorragia en curso y también reduce las tasas de mortalidad, nuevas hemorragias y de intervención quirúrgica (Cook 1992).
- El tratamiento de la dispepsia no diagnosticada con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> puede estar justificado en pacientes jóvenes, pero en edades más avanzadas se requiere una mayor vigilancia porque los síntomas pueden ser secundarios a un cáncer gástrico. Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> cicatrizan las úlceras duodenales y gástricas al reducir la secreción de ácido gástrico debido al bloqueo de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina; también pueden mejorar los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el síndrome de Zollinger-Ellison se han utilizado dosis altas de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, aunque actualmente se prefiere un inhibidor de la bomba de protones.
- El tratamiento con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> puede promover la cicatrización de las úlceras inducidas por AINE (sobre todo duodenales). El tratamiento también disminuye el riesgo de aspiración ácida en pacientes obstétricas durante el parto (síndrome de Mendelson). La enfermedad ulcerosa está causada por la ulceración péptica que afecta al estómago, duodeno y la parte baja del esófago. Se deben promover medidas generales y baratas, como introducir estilos de vida saludables, dejar de fumar y



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

tomar antiácidos. La posibilidad de enfermedad maligna se debe considerar en todos los pacientes mayores de 40 años con sospecha de úlcera. El tratamiento con antagonistas de los receptores H2 durante 4-8 semanas cura las úlceras gástricas o duodenales, pero se asocia a una elevada tasa

- de recidiva (más de un 70% durante 2 años) por lo que se requiere tratamiento de mantenimiento. Las recurrencias se pueden prevenir eficazmente mediante la erradicación de *Helicobacter pylori*, que tiene relación causal con muchas úlceras pépticas (excepto las relacionadas con el uso de AINE). La erradicación de *H. pylori* reduce la tasa de recidiva a un 4-8%. Ésta es indudablemente coste-efectivo, en comparación con las alternativas del tratamiento de mantenimiento prolongado con dosis bajas de antagonistas de los receptores H2 o el tratamiento repetido de las úlceras recurrentes. Se recomienda confirmar la presencia de *H. pylori* antes de iniciar el tratamiento erradicador, sobre todo en las úlceras gástricas.
- El uso de AINE se puede asociar a hemorragia y úlcera gastrointestinal. Para evitar este efecto, se debe poner énfasis en la retirada del AINE, pero esto no siempre es posible. Se puede considerar un inhibidor de la bomba de protones para la protección frente a úlceras gástricas y duodenales inducidas por AINE. Para la prevención de las úlceras inducidas por AINE, los antagonistas de los receptores H2 pueden ser eficaces sólo sobre las úlceras duodenales. Los pacientes que deben seguir tratamiento con un AINE tras la formación de una úlcera, pueden tomar dosis altas de antagonistas de los receptores H2 de manera simultánea, pero las úlceras tienden a cicatrizar más lentamente con antagonistas de los receptores H2 si se sigue tomando el AINE. Un inhibidor de la bomba de protones es más eficaz, pero también más caro. En pacientes que pueden interrumpir el tratamiento con un AINE tras la aparición de la úlcera, el tratamiento con un antagonista de los receptores H2 es eficaz, aunque puede ser necesario un período de tratamiento de hasta 8 semanas. Un inhibidor de la bomba de protones produce habitualmente una cicatrización más rápida. Después de la curación, se recomienda una profilaxis continuada.

### **FARMACOLOGIA DE PANTOPRAZOL**

- El pantoprazol, un derivado del benzimidazol inhibidor irreversible de la bomba de protones, desarrollado para el tratamiento de trastornos gastrointestinales relacionados con acidez gástrica. Los inhibidores de la bomba de protones son pro-fármacos que se activan en ambiente ácido. Se absorben con rapidez y se metabolizan en el hígado por el sistema de citocromo P 450.
- El pantoprazol produce una inhibición irreversible de la función de la bomba de protones (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa). Es químicamente más estable que el



*"Año de la Infraestructura para la Integración"*

omeprazol y el lansoprazol bajo condiciones neutras a levemente ácidas. Este perfil de activación dependiente del pH es la característica principal para seleccionarlo "in vitro" a la inhibición de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa parietal, en, comparación con el omeprazol.

- El pantoprazol por vía oral (de 20 a 60 mg una vez al día durante 5 a 7 días), produce una inhibición dosis dependiente de la secreción basal, nocturna y en 24 horas de los ácidos gástricos en sujetos sanos, sin modificación de los efectos cuando se administra a dosis mayores (de 80 a 120 mg). La administración de pantoprazol a dosis entre 40 y 60 mg mantuvo un pH > 3 intragástrico durante 8 y 14 horas, respectivamente, en voluntarios sanos. La inhibición continua de los ácidos gástricos fue significativamente más efectiva cuando el pantoprazol (40 mg) se administró en la mañana, en lugar de la noche. A la misma dosis y en pacientes con úlcera duodenal e infección por *Helicobacter pylori*, se mantuvo estable con pH intragástrico > 3 durante 19 horas.
- Pantoprazol esta indicado en:
  - Tratamiento de la úlcera gástrica benigna, úlcera duodenal o erosiones gastroduodenales.
  - Tratamiento agudo de la úlcera gástrica inducida por AINEs o prevención de la misma en pacientes de alto riesgo (con historial de úlcera péptica), que precisen seguir el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos durante el proceso de curación de la úlcera
  - Tratamiento de la hemorragia por úlcera gastroduodenal.
  - Tratamiento de la esofagitis por reflujo, de los síntomas severos de la enfermedad por reflujo no inflamatoria y de los síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.
  - Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison
  - Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* y prevención de recaídas de úlcera péptica en pacientes con úlceras asociadas a este microorganismo, tanto en terapia dual asociada a amoxicilina o claritromicina como en terapia triple combinada con 2 antimicrobianos a la vez.
  - Tratamiento de la dispepsia no ulcerosa
- El pantoprazol se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones máximas en el plasma de 1.1 a 3.1 mg/L dentro de las 2 a 4 horas después de la ingestión de una gragea de 40 mg con cubierta entérica. El medicamento está sujeto al efecto de primer paso por el hígado, mostrando una disponibilidad oral absoluta del 77%. La ingesta concomitante de alimentos no afecta su biodisponibilidad. El pantoprazol tiene una vida media corta de eliminación en plasma (t<sub>1/2b</sub>; 0.9 y 1.9 horas); sin embargo, el efecto inhibitorio de la secreción ácida perdura mucho tiempo después de que el medicamento ha desaparecido del torrente sanguíneo.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- Por su alto grado de unión a las proteínas en el plasma (aprox. 98%), el pantoprazol tiene un volumen aparente de distribución relativamente bajo (media de 0.16 L/kg en condición estable). Después de la fase inicial de distribución, las concentraciones de pantoprazol en el plasma declinan de manera monofásica, con una media aparente de  $t_{1/2b}$ ; 0.9 y 1.9 horas.
- El pantoprazol requiere de un extenso metabolismo hepático por medio de la oxidación mediada por el citocromo P450, antes de la conjugación con sulfato. La eliminación se realiza fundamentalmente por vía renal, aprox. 80% de una dosis oral o intravenosa se excreta como metabolitos urinarios; el resto se excreta en las heces y se origina principalmente de la secreción biliar.
- La farmacocinética del pantoprazol no se ve modificada de forma clínicamente relevante por la disfunción renal o la hemodiálisis. Aunque el metabolismo y la eliminación del pantoprazol se altera en los pacientes que tienen daño hepático, la concentración máxima sólo se eleva marginalmente, indicando que no es necesario ajustar la dosis de pantoprazol para administrarlo a este tipo de pacientes. En los ancianos, la farmacocinética del pantoprazol es similar a la de los jóvenes.
- Pantoprazol se encuentra disponible en el mercado farmacéutico peruano bajo la forma de grageas de 40 mg con cubierta entérica y en ampolla de administración endovenosa. Pantoprazol 40 mg ampolla no se encuentra considerado en la Lista de Medicamentos Esenciales 2005 de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos aprobado por Resolución Ministerial 414-2005.

### **SEGURIDAD DE PANTOPRAZOL**

- Pantoprazol está considerado como categoría D por la FDA. En los ensayos en animales, (con dosis 17 a 345 veces mayores), ha observado un aumento del número de casos de muerte embrionaria y aborto. No existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en seres humanos, No se recomienda el uso en mujeres embarazadas. Los Ensayos en animales demostraron disminución del peso de las crías que recibieron el medicamento a través de la leche materna. Se recomienda suspender lactancia
- En insuficiencia hepática, existe acumulación de metabolitos (inactivos), no hay estudios que indiquen necesidad de ajuste de dosis en insuficiencia renal, en geriatría se incrementa la biodisponibilidad 76%. No requiere ajuste posológico. No existen ECA de seguridad y eficacia en niños.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- Los estudios de toxicidad en ratones han demostrado hiperplasia de la mucosa gástrica y de las glándulas submucosas, pero no se ha encontrado evidencia de tumores gástricos por la exposición prolongada a dosis elevadas de pantoprazol.
- En humanos, el tratamiento a largo plazo (36 meses) con pantoprazol (40 a 80 mg/día) no se ha asociado con ningún aumento significativo en la densidad de células enterocromafines.
- Aparentemente, el pantoprazol no altera las funciones endocrinas cuando se administra a corto plazo. Tampoco se han observado cambios significativos en los niveles de cortisol o de testosterona en el plasma por la hormona adrenocorticotrófica, ni en los niveles basales en el plasma de la hormona tiroidea, la insulina, el glucagón, la renina, la aldosterona, la hormona folículo estimulante, la luteotrófica, la prolactina o la somatotrófica.
- A la dosis estándar de 40 mg una vez al día, o superiores hasta 120 mg/día, el pantoprazol ha sido bien tolerado por pacientes que padecían trastornos de acidez gástrica, sometidos al tratamiento con este medicamento a corto (<8 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años). En la administración a corto plazo, los efectos adversos más frecuentes incluyeron diarrea (1.5%) cefalea (1.3%), mareo (0.7%), prurito (0.5%) y rash (0.4%). Por lo general, estos efectos fueron de intensidad leve a moderada, y rara vez fue necesario suspender el tratamiento; no fueron más frecuentes con el pantoprazol que con las dosis estándares de ranitidina y omeprazol. En lo que se refiere al tratamiento a largo plazo, no se han registrado alteraciones clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio.
- Los datos sobre la tolerabilidad a largo plazo (6 meses a 4 años) en pacientes con úlcera péptica indican que el pantoprazol no produce efectos adversos significativos, aparte de un episodio de edema periférico que se resolvió suspendiendo el medicamento y no aumentó la densidad de células enterocromafines (ECL)
- No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con pantoprazol. Como se une intensamente a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es efectiva. El tratamiento debe ser sintomático. Con una dosis de 320-900 mg se puede producir confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, diaforesis, enrojecimiento, cefalea o sequedad de boca.
- Existen notificaciones<sup>5</sup> de varios casos de nefritis intersticial asociado a diversos IBP (omeprazol, rabeprazol y pantoprazol). No es preciso modificar la dosis en pacientes ancianos o con disfunción renal o hepática.



## **EFICACIA DE PANTOPRAZOL**

### **Úlcera gástrica**

- Dos meta análisis concluyen que los IBP son superiores a los antihistamínicos de tipo 2 en pacientes con úlcera gástrica, ya que incrementan las tasas de cicatrización de la úlcera y proporcionan mejor alivio sintomático e inicio de acción más rápido
- Los dos estudios que comparaban diferentes IBP en la cicatrización de la úlcera gástrica no encontraron diferencias significativas en las tasas de cicatrización entre pantoprazol 40 mg y omeprazol 20 mg, ni entre rabeprazol 20 mg y omeprazol 20 mg, si bien en la última comparación los resultados favorecen a rabeprazol en tres de las doce variables para la evaluación del control de síntomas. Después de 4 semanas, la velocidad de cicatrización de la úlcera gástrica fue significativamente mayor con el pantoprazol (88 vs. 77%); que con omeprazol; no obstante, después de 8 semanas, las tasas de cicatrización acumuladas fueron similares con los dos medicamentos (97 vs. 96%). Después de la segunda semana, ambos fármacos aliviaron rápidamente el dolor gástrico (pantoprazol 79% y omeprazol 68%) la náusea, el vómito, la epigastralgia y la regurgitación ácida.

### **Úlcera duodenal**

- Diversos estudios con IBP en pacientes con úlcera duodenal han demostrado tasas de cicatrización superiores, tiempos de cicatrización más cortos y alivio sintomático más rápido, que los obtenidos con anti-H2.
- Dos estudios comparativos entre 40mg de pantoprazol y 20mg de omeprazol en el tratamiento de úlceras duodenales no encuentran diferencias entre ambos ni en las tasas de cicatrización, ni en el alivio del dolor, ni en el tiempo que este tarda en alcanzarse. Un estudio europeo en úlcera duodenal activa encontró tasas de cicatrización similares para rabeprazol y omeprazol.
- Una revisión sistemática analizó la eficacia comparada de los cinco IBP en el tratamiento y mantenimiento de la úlcera péptica y encuentra que omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg y rabeprazol 20 mg presentan una eficacia similar en la curación y mantenimiento de la úlcera.
- El pantoprazol se desempeñó significativamente mejor que la ranitidina en la cicatrización de la úlcera duodenal aguda sin complicaciones, así como en el alivio del dolor. Las tasas de cicatrización fueron siempre más altas con el pantoprazol que con la ranitidina (61 a 81% vs. 35 a 53% a las 2 semanas; 82 a 100% vs. 70 a 86% a las 4 semanas). Esta ventaja generalmente se



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

tradujo en una superioridad significativa del pantoprazol en el alivio del dolor (77 a 84% vs. 58 a 72%) y de otros síntomas gastrointestinales (79 a 87% vs. 64 a 71%) después del tratamiento de dos semanas.

- La cicatrización de la úlcera duodenal y el alivio del dolor logrados con el pantoprazol fueron significativamente mayores que con la famotidina después de dos semanas (cicatrización, 82 vs. 68%; alivio del dolor, 87 vs. 72%). Sin embargo, las tasas de cicatrización fueron similares en ambos grupos después del tratamiento de cuatro semanas (93 vs. 88%).
- En contraste, el pantoprazol y el omeprazol tuvieron efectos cuantitativamente similares en la cicatrización de la úlcera duodenal y en el alivio de los síntomas. Las tasas acumuladas de cicatrización fueron similares para los dos medicamentos (65 a 74% a las dos semanas; 89 a 96% a las 4 semanas), al igual que el alivio del dolor (81 a 86% a las 2 semanas).
- Otros estudios indican que el pantoprazol es efectivo en el tratamiento de los casos de úlcera péptica refractarios a las dosis estándares o altas de los antagonistas de los receptores de histamina H<sub>2</sub>. Se logró una tasa de cicatrización del 96.7% en pacientes con úlceras refractarias a dosis altas de ranitidina, después de 2 a 8 semanas de tratamiento con pantoprazol a razón de 40 a 80 mg al día.

### **Hemorragia Digestiva Alta**

- Los fármacos que actúan disminuyendo la secreción ácida gástrica pueden ser útiles en el manejo de la HDA debida a úlcera péptica ya que tanto la agregación plaquetaria como la coagulación se ven alteradas cuando el pH gástrico está por debajo de 6,8 y además, teóricamente, la supresión de la secreción ácida promueve hemostasis. De hecho, un meta análisis que examina la eficacia de estos fármacos, incluyendo diecisiete ensayos con antihistamínicos de tipo 2, tres con IBP y uno con antiácidos, demuestra un efecto beneficioso de la supresión ácida en hemorragias por úlcera péptica con reducciones significativas en la incidencia de resangrado y la tasa de cirugía, aunque no en la mortalidad.
- Ninguno de los inhibidores de la bomba de protones tiene aprobada en Europa el uso en hemorragia digestiva alta que solo tiene autorizada los inhibidores de la histamina de tipo 2 (anti-H<sub>2</sub>). Los fármacos que actúan disminuyendo la secreción ácida gástrica pueden ser útiles en el manejo de la HDA debida a úlcera péptica ya que tanto la agregación plaquetaria como la coagulación se ven alteradas cuando el pH gástrico esta por debajo de 6.8 y además teóricamente la supresión de la secreción ácida promueve la hemostasis<sup>8</sup>. Un meta-análisis que examina la eficacia de estos fármacos incluyendo diecisiete ensayos con anti-H<sub>2</sub>, tres con inhibidores de la bomba



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

de protones y uno con antiácidos, demuestra un efecto beneficioso de la supresión ácida en hemorragias por úlcera péptica con reducción significativa en la incidencia del resangrado y en la tasa de intervención quirúrgica, aunque no en la mortalidad<sup>9</sup>.

- Los resultados de diversos metaanálisis sugieren que los IBP pueden ser más eficaces que los anti-H<sub>2</sub> en el manejo de la HDA causada por úlcera péptica sangrante. Uno de ellos incluye once ensayos clínicos aleatorizados que comparan un IBP (diez ensayos con omeprazol y uno con lansoprazol) frente a un anti-H y demuestra una reducción significativa de hemorragias persistentes o recurrentes en el grupo tratado con un IBP, mientras que en la necesidad de cirugía y tasa de mortalidad las reducciones no resultan significativas<sup>17</sup>.
- Una revisión Cochrane, que incluye veintidós ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara un IBP (omeprazol en diecinueve ensayos, lansoprazol en uno y pantoprazol en otro) con placebo o un anti-H<sub>2</sub>, concluye que el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica con IBP reduce la incidencia de resangrado y la tasa de intervención quirúrgica, pero no hay evidencia de efecto sobre la mortalidad; estos resultados fueron independientes de la vía de administración del IBP.<sup>18</sup>
- En los estudios clínicos que han investigado la eficacia de la terapia con pantoprazol en pacientes con úlcera péptica y esofagitis por reflujo, se administró pantoprazol (40 mg), omeprazol (20 mg) y famotidina (40 mg) una vez al día, mientras la ranitidina (300 mg) se administró como única dosis para la úlcera péptica o en dos dosis para la esofagitis por reflujo. La cicatrización de la úlcera gástrica aguda ocurrió significativamente más rápido con el pantoprazol que con la ranitidina [las tasas de cicatrización acumuladas después de 2, 4 y 8 semanas de tratamiento fueron de 37, 87 y 97% (pantoprazol), y de 19, 58 y 80% (ranitidina)]. Sin embargo, el alivio del dolor fue similar con ambos tratamientos (72% y 68% de los pacientes tratados con pantoprazol y ranitidina, respectivamente, ya no experimentaban dolor alguno después de la segunda semana).
- Aunque los beneficios pueden ser un efecto de clase de los IBP, sólo se han demostrado para omeprazol; no se han publicado ensayos clínicos con pantoprazol, el otro IBP intravenoso disponible en el mundo<sup>19</sup>.
- En general, se necesitan más estudios que permitan demostrar la eficacia de la utilización de IBP en la HDA, así como definir el papel de la vía de administración, el paso temprano de la vía intravenosa a la vía oral, la posología adecuada y la duración del tratamiento. En la actualidad la información disponible es insuficiente para avalar el uso rutinario de IBP intravenosos en otras indicaciones como sangrado por varices, fístulas gastrointestinales y uso luego de cirugía gastrointestinal.



### **COSTOS DE PANTOPRAZOL**

- No se han identificado estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de pantoprazol 40 mg versus ranitidina 50 mg inyectable se encuentran:
  - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo: Los precios comparativos se muestran en la siguiente tabla: Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia

Medicamento	PVL ESSALUD (S/)	PVL MINSA LP (S/)	Dosis diaria	Coste / día	Δ S/ (%)
Ranitidina 50 mg ampolla	0.3	0.24	150 mg	0.72 - 0.90	- (100%)
Omeprazol 40 mg ampolla	24.663	10.50	80 mg	21.00 - 49.326-	+48.426 (6591%)
Omeprazol 20 mg tableta	0.14	0.16	40 mg	0.28 - 0.32	- (100%)
Pantoprazol 40 mg ampolla	-	40.95	80 mg	81.90	+ 81.00 (9100%)

### **III. CONCLUSIONES**

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que los inhibidores de la bomba de protones presentan algunas ventajas principalmente relacionadas con la mejor supresión de la secreción gástrica que ranitidina, la cual sin embargo no es todavía definitiva y se necesitan más estudios, en cuanto a la seguridad mantienen un perfil similar a ranitidina, sin embargo pantoprazol tiene un costo muy elevado (9100%), y en el caso de omeprazol (60.23%).
2. Ranitidina inyectable y omeprazol tabletas se encuentran incluidas en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y tienen una adecuada disponibilidad en el mercado nacional.
3. Según la EMEA y la FDA, ningún inhibidor de bomba de protones se encuentra autorizado para ser utilizado en el tratamiento de la úlcera digestiva gastrointestinal para lo cual sólo está autorizado los inhibidores de histamina de tipo II, pero sí se encuentra autorizado su uso en



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de hemorragia digestiva alta activa. La bibliografía recomienda el uso de omeprazol endovenoso debido a su mejor costo-efectividad y el paso temprano a la vía oral ya que esta resulta igualmente eficaz.

4. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Pantoprazol 40 mg ampolla**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa
  - No se encuentra justificada para ser utilizada en el tratamiento de la úlcera péptica o la úlcera gastrointestinal, indicación para la cual existe en el PNME 2005 tanto ranitidina y omeprazol en tabletas
  - No se encuentra justificada para ser utilizada en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta activa indicación para la cual es más costo efectivo omeprazol 40 mg endovenoso Cabe resaltar que con informe N° 25 se justifico la adquisición de omeprazol 40 mg endovenoso para esta misma indicación.

#### IV. BIBLIOGRAFIA:

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en marzo del 2005.
3. (DEUCFI) Communication, 2-Aug-94, 31-May-9, 11 Aug 1995).
4. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
5. Anom. Nephritis and proton pump inhibitors. Prescrire Int 2004;13:21.
6. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med 2000;343:310-316.
7. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Soderlund C, Eriksson S, Fernstrom P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. Scand J Gastroenterol. 1997 Apr;32(4):328-33.
8. Anónimo. Proton pump inhibitors for acute upper GI bleeding. Drug Ther Bull 2004;42:41-3.
9. Selby NM, Kubba AK. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1119-26.
10. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. Scand J Gastroenterol 1997;32:320-7.
11. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. Scand J Gastroenterol 1997;32:328-33.
12. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 2000;343:310-6.
13. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Heikkinen M, Janatuinen E, Pasanen P et al. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized double-blind study. Scand J Gastroenterol 2001;36:1332-8.
14. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1997;336:1054-8.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

15. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111:280-4.
16. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:211-6.
17. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
18. Leontiadis GI, McIntyre L, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
19. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;20(1):11-25
20. Cheng H et al. The efficacy of high- and low-dose intravenous omeprazole in preventing rebleeding for patients with bleeding peptic ulcers and comorbid illnesses. *Dig Dis and S*, 2005 Jul; 50(7):1194-1201
21. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook*.
22. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. *British National Formulary Nº 50*. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado noviembre 2005.
23. *Drug Dex - Micromedex*. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en noviembre del 2005.
24. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en noviembre del 2005.
25. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en noviembre 2005.

Lima, 31 de Diciembre de 2005

SVL/MHP/mhp