

**INFORME TECNICO Nº 02 – 2009****Omeprazol 40mg/ml Inyectable****1. ANÁLISIS****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Ranitidina 50mg ampolla
ATC/DCI: <sup>2</sup>	A02BC01 / Omeprazol
DDD: <sup>2</sup>	20mg (P)
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Hemorragia digestiva

**1.2 INTRODUCCIÓN**

- La hemorragia por úlcera péptica es una causa frecuente del ingreso de urgencia al hospital. La incidencia estimada en el Reino Unido es de 36 por cada 100 000 adultos por año (Rockall 1995). En el Perú la incidencia es de 45-145 por 100 000 habitantes.<sup>4</sup> Se asocia con morbilidad, mortalidad y coste de la atención sanitaria importantes. La mortalidad sigue siendo de alrededor del 12% y puede llegar al 20% entre los pacientes de edad avanzada y aquellos con considerable comorbilidad (Rockall 1995; Chung 2001). La falta de disminución en las tasas de mortalidad en los últimos años, a pesar de los avances médicos, puede ser debido a un aumento en la edad de los pacientes y a la prevalencia de enfermedades concomitantes (Laine 1994). Sin embargo, un amplio estudio reciente del registro canadiense informó una mortalidad del 4,5% (Barkun 2004b).<sup>17,18</sup>
- 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, más de 60 años de edad y la detección endoscópica. Las tasas de nuevas hemorragias, según la detección endoscópica, varían en un 55% de las úlceras rezumantes. De éstas, el 43% presenta 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).<sup>17,18</sup>

<sup>1</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

<sup>3</sup> World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

<sup>4</sup> Regis et al. Omeprazol IV vs. Ranitidina IV, para el control de la Hemorragia digestiva alta en una sala de emergencia. Rev. Gastroenterol. Perú. Vol. 19 Nº 4. 1999.



- La hemorragia digestiva, según se origine por encima o por debajo del ángulo de Treiz, se clasifica en hemorragia digestiva alta (HDA) o hemorragia digestiva baja (HDB). Por lo general la HDA tiene una forma de presentación y evolución clínica más severa que la HDB. La forma de presentación de la hemorragia nos va a orientar de manera importante sobre el origen alto o bajo de la hemorragia.<sup>5</sup>  
Así, si estamos ante una lesión sangrante situada por encima del ángulo de Treiz (HDA) la hemorragia se exteriorizará fundamentalmente como un vómito de sangre roja, fresca (*hematemesis*), como un vómito negro de sangre en coágulos (*vómitos en posos de café*), o bien heces negras (*melenas*). Para que se formen melenas es necesario que la sangre permanezca al menos 10 horas en el tubo digestivo sufriendo la degradación de la hemoglobina por las bacterias del colon. La hemorragia originada por debajo del ángulo de Treiz (HDB) suele manifestarse como heces entremezcladas con sangre roja (*hematoquezia*) o como sangre roja aislada por el ano (*rectorragia*). Es rara la melena como forma de presentación de una HDB y si ocurre indica que el origen está en intestino delgado o colon proximal. Por el contrario la hematoquezia es una rara forma de presentación de HDA a no ser que el sangrado sea tan brusco que no de tiempo a la degradación de la hemoglobina por las bacterias del colon. Las lesiones sangrantes a nivel de intestino delgado pueden manifestarse tanto en forma de melenas como hematoquezia.<sup>6</sup>
- El tratamiento actual de las úlceras sangrantes incluye la reposición de líquidos, el tratamiento de comorbilidad, la administración de fármacos inhibidores de la secreción de ácido, el tratamiento hemostático endoscópico y la cirugía (Palmer 2002; Barkun 2003). 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 de los 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; Barkun 2003).<sup>17,18</sup>
- La hipersecreción gástrica de ácido es inusual en el paciente crítico y de hecho está más bien disminuida en este grupo de pacientes. Sin embargo, pequeñas, cantidades de ácido pueden causar una injuria significativa. Los trabajos clínicos han demostrado claramente que el mantener un pH por encima de 3,5 a 5,0 puede prevenir la injuria. La razón para usar la terapia antisecretora se basa en tres factores: a) La formación de coágulo, b) La lisis del coágulo y c) Cicatrización de la mucosa.<sup>7</sup>
- El objetivo primario de la terapia supresora de ácido es prevenir la enfermedad al elevar por encima de 4 el pH intragástrico. Con esto se hace inactiva la pepsina y se inhibe la fibrinólisis. Elevar el pH solamente hasta 4 ha probado ser inadecuado para pacientes con HDA o para aquellos que resangran luego de una hemostasia exitosa. En tales pacientes, se debe alcanzar y mantener un pH intragástrico mayor de 6 para prevenir la disolución del coágulo.<sup>7</sup>
- Múltiple estudios han demostrado que el uso de de bloqueadores H2 no es benéfica en casos de HDA por enfermedad ulcerosa péptica. Un estudio reciente sugiere que la administración preendoscópica de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) mejora los hallazgos de los estigmas durante la endoscopia, aunque no mejora el riesgo de

<sup>5</sup> García E. y col. Hemorragia digestiva en el área de Urgencias. Servicios. Manual y Diagnóstico terapéutico del Hospital Clínico Universitario. Málaga 2000.

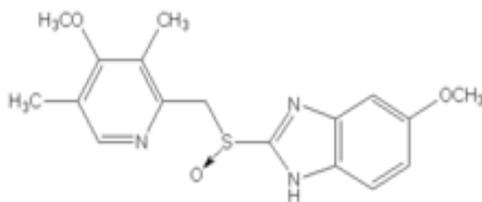
<sup>6</sup> Haywood A., et al. Chapter 14. Gastrointestinal Bleeding. Current Diagnosis and Treatment Emergency Medicine. 6<sup>TH</sup> Ed. (2008)

<sup>7</sup> Farfán Y. et al. La hemorragia digestiva alta en la Unidad de Cuidado Intensivos. Rev. Col. Gastroenterol/21(2) 2006

resangrado, la necesidad de cirugía ni la mortalidad; por supuesto no debe ser un sustituto de la endoscopia. Múltiples estudios y metaanálisis detallados sugieren que la administración postendoscópica de IBP, es útil para disminuir el riesgo de resangrado y la necesidad de cirugía, pero no la mortalidad. Esta generalización se aplica sólo a pacientes con estigmas de alto riesgo durante la endoscopia. La vía de administración y la dosis aún no se han definido. En pacientes con hemorragia intensa o necesidad de tratamiento endoscópico, suena intuitivo que la vía IV sea la mejor, mientras que en pacientes con estigmas de bajo riesgo, se podrían administrar por vía oral. La simple administración de IBP sin tratamiento endoscópico, especialmente en los pacientes con úlceras clasificadas como Forrest Ia, Ib y IIa es inferior a la combinación o al tratamiento endoscópico y se asocia con el desarrollo de mayores tasas de resangrado y de intervención quirúrgica.<sup>8</sup>

### 1.3 FARMACOLOGÍA

Estructura de Omeprazol



**Chemical Name :** 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metilsulfenil]-3H-bencimidazol

- El Omeprazol es un inhibidor selectivo e irreversible de la bomba de protones que suprime la secreción del ácido gástrico por la inhibición específica del sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en la superficie secretora de la membrana de la célula parietal gástrica bloqueando el último paso de la producción de ácido gástrico, tanto de la secreción basal como inducida. Los niveles de gastrina aumentan en las dos primeras semanas de tratamiento y retornan a niveles normales después de 1-2 semanas de suprimirlo. En el síndrome de Zollinger-Ellison los niveles de gastrina no se afectan.<sup>9</sup>
- Las propiedades farmacocinéticas de Omeprazol: El volumen aparente de distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 0.3L/Kg., también se observa un valor similar en pacientes con insuficiencia renal. La vida media de Omeprazol después de su administración intravenosa es de aproximadamente 40 minutos, la depuración plasmática total es de 0.3 a 0.6l/min. Omeprazol se metaboliza por completo a través del citocromo P-450 (CYP) principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolismo es dependiente de la isoforma específica CYP2C19. Casi el 80% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta como metabolitos en la orina y el resto se excreta por la vía biliar en las heces.<sup>10</sup>
- Las indicaciones aprobadas por la FDA :<sup>10,11</sup>
  - Úlcera duodenal activa
  - Úlcera duodenal –infección del tracto gastrointestinal con *Helicobacter pylori*,
  - Esofagitis erosiva-mantenimiento de la curación

<sup>8</sup> Dela Mora L. y cols. Manejo de la Hemorragia de Tubo Digestivo Alto. Rev. Gastroenterol Mex, Vol. 71, Supl. 2, 2006

<sup>9</sup> DrugPoints System Omeprazole/Sodium Bicarbonato. Disponible en <http://online.statref.com>. Accesado en Enero 009

<sup>10</sup> Omeprazol Drug Information 2009. Accesado: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)



- Esofagitis erosiva- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
  - Hipersecreción gástrica
  - Úlcera gástrica activa, benigna
  - Enfermedad por reflujo gastroesofágico, sintomático
  - Profilaxis de la úlcera por estrés.
- La dosis para el tratamiento de hemorragia digestiva aún no está definida. Sin embargo algunos estudios informan lo siguiente: a) Tras el éxito de la hemostasia endoscópica en hemorragia causada por úlcera péptica, altas dosis de omeprazol 80 miligramos (mg) por vía intravenosa (IV) en bolo, luego de 8 mg / hora en infusión continua durante 72 horas (n = 69) seguida de 40 mg por vía oral por día durante una semana tuvo un mejor resultado primario (menor incidencia de nuevas hemorragias, la mortalidad o la necesidad de cirugía 30 días después del tratamiento), en comparación con omeprazol 40 mg / día IV seguida de la dosis oral con 40 mg / día durante una semana (n = 45) en un estudio de cohorte retrospectivo en una sola institución. Después de dos dosis horarios, las personas en cada brazo de tratamiento recibieron omeprazol 20 mg vía oral una vez al día durante 3 semanas (Simon-Rudler et al, 2007). b) Después de la hemostasia endoscópica en sangrado por úlceras pépticas, una dosis de omeprazol 20 miligramos (mg) / día por vía intravenosa (IV) durante 3 días (total = 60 mg, n = 73) fue tan exitoso en la prevención del re-sangrado como con altas dosis del régimen - 80 mg por dosis en bolo IV, seguido de 8 mg / hora IV durante 72 horas (total = 652 mg, n = 69) (Udd et al, 2001).<sup>11</sup>
  - El principio activo Omeprazol 40mg Inyectable no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud <sup>1</sup>
  - En el Perú, a Enero 2009, el principio activo Omeprazol 40mg Inyectable cuenta con 19 registros sanitarios vigente. <sup>12</sup>

## EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Omeprazol 40mg inyectable.
- Jutabha R et al. 2008. UpToDate. Realizaron una revisión de estudios y metaanálisis para el tratamiento de hemorragia por úlcera péptica. El primero es un metaanálisis de 21 ensayos controlados aleatorios donde evalúan a IBP para la hemorragia por úlceras (con o sin terapia endoscópica) se encontró una reducción significativa y constante en el riesgo de nuevas hemorragias y la necesidad de cirugía, no hubo efecto sobre la mortalidad (Leontiadis 2005). En un estudio con 240 pacientes con úlceras sangrantes activas o vasos visibles que fueron asignados al azar con Omeprazol o placebo después de la hemostasia endoscópica (tratamiento endoscópico) hubo una disminución del sangrado recurrente (Lau 2000). Un segundo estudio aleatorizado controlado con placebo en 638 pacientes ingresados con hemorragia digestiva alta demostró que el Omeprazol administrado por vía intravenosa antes de la endoscopia redujo significativamente signos endoscópicos de sangrado activo y la necesidad de terapia endoscópica. (Lau 2007). Sin embargo. otro estudio de 156 pacientes con vasos visibles o coágulos adheridos encontró que la terapia de combinación con Omeprazol IV y la hemostasia endoscópica fue significativamente más

<sup>1</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>11</sup> DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

<sup>12</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de registro sanitario del Perú. PERUDIS.



eficaz en la prevención de nuevas hemorragias dentro de los 30 días que Omeprazol solo (Sung 2003). Un metaanálisis concluyó que había un menor beneficio con antagonistas H<sub>2</sub> en el sangrado de úlceras gástricas, pero no hubo beneficio en las úlceras duodenales (Levine 2002). Un análisis combinado de cinco estudios de evaluación de la dosis oral de IBP (con o sin terapia endoscópica) encontró una reducción significativa en el riesgo de nuevas hemorragias y la cirugía. Si este enfoque se considera, una alta dosis de un IBP, probablemente debería ser utilizado. Otro ensayo controlado con la participación de pacientes con alto riesgo de nuevas hemorragias sugirió que los pacientes tratados con terapia de inyección endoscópica también pueden beneficiarse de Omeprazol por vía oral. Finalmente recomiendan que en pacientes con úlcera péptica con sangrado activo o úlceras con estigmas de alto riesgo (venas visibles o coágulos adheridos) reciban un IPB intravenoso y sugieren que dosis dos veces diariamente de un IBP oral cuando la formulación intravenosa no está disponible.<sup>13</sup>

- Dorward S. et al. 2006. Realizaron una revisión sistemática del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes del diagnóstico endoscópico en la hemorragia gastrointestinal alta. Seleccionaron 05 ensayos controlados aleatorizados. Cuatro ensayos con un total de 1512 pacientes informaron datos de todos los pacientes al azar. Todos los estudios admitieron a pacientes hospitalizados con hemorragia gastrointestinal alta sin seleccionar y compararon IBP (oral o intravenoso) y tratamiento de control con placebo o un antagonista H<sub>2</sub>. No hubo diferencias estadísticamente significativas de las tasas de mortalidad, nuevas hemorragias o del tratamiento quirúrgico entre el tratamiento con IBP y el control. Las tasas de mortalidad agrupadas fueron 6.1% y 5.5% respectivamente (Odds-Ratio (OR) 1.12; IC del 95%: 0.72 a 1.73). las tasas agrupadas de nuevas hemorragias fueron 13.9% y 16.6% respectivamente (OR 0.81; IC del 95% 0.61 a 1.09). Las tasas agrupadas de tratamiento quirúrgico fueron 9.9% y 10.2% respectivamente (OR 0.96; IC del 95% 0.68 a 1.35). El tratamiento con IBP comparado con el control redujo significativamente la proporción de pacientes con signos de hemorragia reciente en la endoscopia inicial; las tasa agrupadas fueron 37.2% y 46.5% respectivamente (OR 0.67; IC del 95% 0.54 a 0.84). en los resultados continuos, la duración de la estancia hospitalaria y transfusiones de sangre requeridas no pudo realizarse el análisis cuantitativo. Los autores concluyen que el tratamiento con IBP antes de la endoscopia en pacientes con hemorragia digestiva alta reduce la proporción de pacientes con signos de hemorragia reciente en la endoscopia inicial. Sin embargo, no se hallaron pruebas de que mejora la mortalidad, las nuevas hemorragias o la necesidad de tratamiento quirúrgico.<sup>14</sup>
- Leontiadis et al. 2005. Realizaron una revisión sistemática donde se incluyeron 24 ECA con un total de 4 373 participantes que ya tenían confirmación endoscópica de hemorragia por úlcera. No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad por todas las causas entre el tratamiento con IBP y el tratamiento de control (placebo ó antagonista H<sub>2</sub>); las tasas agrupadas fueron del 3,9% para los IBP versus 3,8% para el control (odds-ratio [OR] 1,01; IC del 95%: 0,74 a 1,40). Los IBP redujeron significativamente las nuevas hemorragias en comparación con el control; las tasas agrupadas fueron del un 10,6% con los IBP versus el 17,3% con el tratamiento de control (OR 0,46; IC del 95%: 0,37 a 0,65). El tratamiento con IBP redujo significativamente las tasas de intervenciones quirúrgicas en comparación con el tratamiento de control; las tasas agrupadas fueron del 6,1% para los IBP versus el 9,3% para el control (OR 0,61; IC del 95%: 0,48 a 0,78). No hubo pruebas que indicaran que los resultados para las tasas de mortalidad y de nuevas hemorragias dependieran de la calidad de los estudios, vía de administración de los IBP, tipo de tratamiento de control o aplicación de tratamiento hemostático endoscópico inicial. Los IBP

<sup>13</sup> Jutabha R. et al. Treatment of bleeding peptic ulcers. UpToDate. Last literature review for version 16.3 2008. www.uptodate.com

<sup>14</sup> Dorward S. et al. Tratamiento con inhibidores de la Bomba de protones antes del diagnóstico endoscópico en la hemorragia gastrointestinal alta La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 N° 2 Oxford: Update Software Ltda. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de modificación más reciente 18 de Junio 2006.



redujeron significativamente las intervenciones quirúrgicas en comparación con el placebo pero no en comparación con los antagonistas H<sub>2</sub>. No hubo pruebas que indicaran que la calidad de los estudios, vía de administración de los IBP o aplicación del tratamiento hemostático endoscópico inicial influyeran sobre los resultados de la cirugía. Entre los pacientes con hemorragia activa o vasos visibles no sangrantes, el tratamiento con IBP redujo la mortalidad (OR 0,53; IC del 95%: 0,31 a 0,91), nuevas hemorragias e intervenciones quirúrgicas. El tratamiento con IBP en la hemorragia por úlcera péptica reduce las tasas de nuevas hemorragias y de intervenciones quirúrgica en comparación con el placebo o los antagonistas H<sub>2</sub>, pero no existen pruebas de un efecto global sobre la mortalidad por todas las causas.<sup>15</sup>

- Lau J.2007, realizó un estudio clínico controlado aleatorizado para evaluar el efecto del Omeprazol administrado previamente a la endoscopia sobre la necesidad de tratamiento endoscópico hemostático en la hemorragia digestiva alta. Se incluyeron 638 pacientes. Fueron aleatorizados 319 en cada rama (placebo vs. bolo intravenoso de 80 mg de Omeprazol seguido por una infusión continua de 8 mg/h). las lesiones con sangrado activo y los vasos visibles fueron tratados endoscópicamente con infiltración de epinefrina y la termocoagulación, manteniéndose la infusión durante 72 horas y comenzándose luego con medicación oral. Los pacientes asignados a Omeprazol tuvieron menor requerimiento de tratamiento endoscópico (19.1% vs. 28.4%). Hubo menos sangrado activo por úlcera péptica en el grupo intervención que en el grupo control. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a las tasas de resangrado, transfusiones, cirugía de emergencia y mortalidad. La infusión de Omeprazol endovenoso en altas dosis horas antes de la primera endoscopia disminuyó los signos de sangrado, la necesidad de tratamiento endoscópico y la internación.<sup>16</sup>

## SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Scielo, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, entre otras), se encontró la siguiente información sobre la seguridad de Omeprazol 40mg inyectable.
- Omeprazol en el embarazo está considerado como categoría C, según la FDA (todos los trimestres). Cualquiera de los estudios han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico o de otro tipo) y no hay estudios controlados en mujeres o estudios en mujeres y en animales no están disponibles. La droga debe darse sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.<sup>17</sup>
- El Comité de Evaluación de Drogas de Australia (ADEC), considera a Omeprazol como categoría B3 en el embarazo. Los fármacos que se han adoptado por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin un aumento en la frecuencia directa o indirecta sobre el feto humano deben ser observados. Estudios en animales han mostrado evidencia de un aumento de incidencia de daño fetal.<sup>18</sup>

<sup>15</sup> Leontiadis G I. et al Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda por úlcera péptica. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 N° 2 Oxford: Update Software Ltda. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de modificación más reciente 15 de Noviembre 2005.

<sup>16</sup> Lau J. Omeprazole before Endoscopy in patients with Gastrointestinal bleeding .N. Engl J Med 2007;356: 1631-1640.

<sup>17</sup> U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index/html>

<sup>18</sup> Australian Government .Department of Health and ageing therapeutic goods administration. <http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc.htm>



- El Comité Consultor de Reacciones Adversas de Drogas de Australia (ADRAC) alertó en el 2003 que recibió 18 reporte de casos de nefritis intersticial con omeprazol, confirmados por biopsia en 5 hombres y 13 mujeres afectados con una edad promedio de 68 años. La mediana del tiempo para el inicio fue de 3 meses (rango de 12 días a 12 meses). En 7 casos la asociación no se hizo inmediatamente, y la retirada de Omeprazol se realizó 3 semanas a 6 meses después de los primeros síntomas de nefritis intersticial. Nueve de los 18 pacientes se recuperaron en el momento del reporte, incluídos dos que mostraron una rápida recuperación de más de 2 o 3 semanas. En febrero 2009 ADRAC alerta que hay un posible riesgo de fractura con Omeprazol y que hasta la fecha, tres grandes estudios retrospectivos han sugerido una asociación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y un aumento de la incidencia de fracturas. Sin embargo, son estudios observacionales y, por consiguiente, están sujetos a factores de confusión y sugieren un estudio más detenido para verificar y definir más claramente la asociación. Hasta la fecha han recibido sólo dos informes de casos en los que un IBP se ha asociado con una fractura patológica y/o osteoporosis. Recomiendan a los médicos que deben prescribir la menor dosis efectiva, realizar reconocimiento periódico y volver a evaluar los casos individuales para determinar si sigue siendo necesaria la terapia con IBP. ADRAC también recuerda a los prescriptores tener en cuenta a la hora de prescribir medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de fractura.<sup>18</sup>
- Reacciones adversas :<sup>11</sup>

Entre 1% a 10 %

- Sistema Nervioso Central: Dolor de cabeza (3% a 7%), mareos (2%)
- Dermatológico: Rash (2%)
- Gastrointestinal: Diarrea (3% a 4%) dolor abdominal (2% a 5%), náusea (2% a 4%), vómitos (2% a 3%), flatulencia (< 3%) regurgitación ácida (2%) constipación (1% a 2%)
- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (1%), dolor de espalda (1%)
- Respiratorio: Infección respiratorio alta (2%), tos (1%)

< 1%

- Hepáticas: (0.1-1%) a incremento de valores de transaminasas (tanto GPT, GOT como GGT), hepatitis hepatocelular o colestásica con o sin ictericia (< 0.1%), encefalopatía hepática insuficiencia hepática y necrosis hepática.
- Neurológicas/psicológicas: cefalea (>1%), mareo, parestesia, somnolencia, insomnio (0.1-1.0%), vértigo (0.1%), confusión, agitación, agresividad, nerviosismo, temblor, ansiedad, alucinaciones, depresión .
- Cardiovasculares: (<1%) taquicardia, bradicardia, palpitaciones, hipertensión arterial, edema maleolar.
- Alérgicas/dermatológicas: (0.1-1.0%) erupciones exantemáticas , urticaria , prurito, (<0.1%) síndrome de stevens-johnson , necrolisis epidérmica toxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa o erupciones liqueniformes , dermatitis , púrpura , petequias , sequedad de piel , exceso de sudoración . en contadas ocasiones, puede producirse casos de reacciones hipersensibilidad , que cursan con angioedema , fiebre , espasmo bronquial , e incluso, con anafilaxia .
- Genitourinarias: (<0.1%) puede aparecer nefritis tubulointersticial aguda o trastornos sexuales como priapismo.

<sup>11</sup> DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

<sup>18</sup> Australian Government .Department of Health and ageing therapeutic goods administration.  
<http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc.htm>



- Endocrinas. (<0.1%) ginecomastia.
  - Respiratorias: (<0.1%) la aparición de tos.
  - Osteomusculares: (<0.1%) puede aparecer dolor óseo, calambres musculares, mialgia, miastenia.
  - Hematológicas: (<0.1%) agranulocitosis , pancitopenia , trombopenia, neutropenia , anemia o leucocitosis, anemia hemolítica.
  - Sensoriales: (<0.1%) visión borrosa, trastornos de la visión Irreversibles
  - Generales: (0.1-1.0%) malestar general.
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y su comité Científico (CHMP) en el 2004, alertaron del peligro con la co-administración de atazanavir combinado con ritonavir y 40 mg de Omeprazol, se hicieron las observaciones de un estudio aleatorizado, abierto, interacción de drogas a dosis múltiple realizado en voluntarios sanos. Atazanavir presentó un 76% de reducción del área bajo la curva (ABC) y un 78% en la reducción de la Concentración mínima plasmática (Cmin) cuando se coadministraron atazanavir, ritonavir y omeprazol. El mecanismo exacto se desconoce en la actualidad. Podría ser el resultado de una alteración del pH gástrico inducido por omeprazol que influye en la absorción de atazanavir o el mecanismo mediado por el Citocromo.<sup>19</sup>

## COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Omeprazol 40mg/ml Inyectable en el tratamiento de la Hemorragia digestiva se encuentran :
  - Coste Tratamiento/día y diferencia de costos en pacientes adultos:

Medicamento	Costo S/	Dosis diaria	Coste/día S/.	Diferencia de costos
Omeprazol 40mg Iny.	7.52*	80mg	15.04	
Omeprazol 20mg	0.08*	40mg	0.16	- 14.88
Ranitidina 50mg Iny.	0.32*	150mg	0.96	- 14.08

\* Los costos fueron obtenidos del Observatorio de Precios del MINSA<sup>20</sup>

La diferencia de costos de Omeprazol Iny. Es 100 veces mayor que Omeprazol en capsulas y 15 veces mayor con respecto a Ranitidina 50mg Iny.

## 2. CONCLUSIONES

- Omeprazol es un inhibidor selectivo e irreversible de la bomba de protones que suprime la secreción del ácido gástrico por la inhibición específica del sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en la superficie secretora de la membrana de la célula parietal gástrica bloqueando el último paso de la producción de ácido gástrico. La dosis para el tratamiento de hemorragia digestiva aún no está definida. Sin embargo algunos estudios informan que altas dosis de Omeprazol 80 miligramos (mg) por vía intravenosa (IV) en bolo, luego de 8 mg / hora en infusión continua

<sup>19</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/London>, 21 December 2004 Doc. Ref.: EMEA/202649/2004

<sup>20</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Noviembre 2008



durante 72 horas seguida de 40mg de Omeprazol oral por día durante una semana es efectiva.

- De acuerdo a la revisión realizada y la evidencia encontrada el tratamiento con Omeprazol en hemorragia gastrointestinal alta antes de la endoscopia mejora el hallazgo de los estigmas durante la endoscopia, aunque no mejora el riesgo de sangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad. La administración post endoscópica con Omeprazol es útil para disminuir el riesgo de sangrado y la necesidad de cirugía, pero no la mortalidad y se aplica sólo a pacientes con estigmas de alto riesgo y no es necesario siempre concluir las 72 horas de tratamiento, esto puede ser innecesariamente prolongado en algunos pacientes cuyo estado clínico se estabiliza tempranamente y pueda continuar el tratamiento por vía oral. En pacientes con estigmas de bajo riesgo la vía de administración oral sería la más adecuada y el tratamiento con Ranitidina Inyectable resultó ser menos eficaz que Omeprazol.
- El uso de Omeprazol durante el embarazo tiene un riesgo de categoría C. No se han realizado estudios clínicos controlados en el hombre que recomiende el uso del Omeprazol durante el embarazo a menos de que sea estrictamente necesario. El Omeprazol se excreta en la leche materna y, por lo tanto no se debe utilizar durante la lactancia al desconocerse sus posibles efectos sobre el lactante. Existen reportes de casos de nefritis intersticial y posibles riesgos de fractura con Omeprazol
- En el análisis de costos realizado en Hemorragia digestiva los medicamentos disponibles en el actual PNME (Omeprazol 20mg capsulas y Ranitidina 50mg Inyectable) son alternativas de menor costo que el Omeprazol 40mg en Inyectable.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Omeprazol 40mg Inyectable, **se encuentra justificada**, única y exclusivamente en hemorragia digestiva alta activa y bajo protocolo de tratamiento.
- En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas solicita al Comité Farmacológico del Hospital, la presentación del protocolo en relación a la utilización de Omeprazol 40mg inyectable para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta a fin de promover su uso racional y el cambio temprano a vía oral.

Lima, 09 de Febrero 2009