



INFORME TECNICO N° 03 – 2009

Pantoprazol 40mg/ml Inyectable.

1. ANÁLISIS

2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Ranitidina 50mg ampolla Ranitidina 150mg tabletas Omeprazol 20mg capsulas
ATC/DCI: ²	A02BC02 / Pantoprazol
DDD: ²	40mg (P)
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Úlcera duodenal, úlcera digestiva y Hemorragia digestiva

2.2 INTRODUCCIÓN

- **La úlcera péptica** se define como una rotura de la integridad de la mucosa > de 5mm de tamaño, que en profundidad alcanza la submucosa. Las úlceras pépticas surgen por la acción lesiva que ejercen los jugos gástricos ácidos sobre el revestimiento del estómago (úlcera gástrica), o sobre la porción superior del intestino delgado (úlcera duodenal), y con frecuencia son de naturaleza crónica.⁴
- La prevalencia de úlcera péptica en la población mundial es de 10%, con una incidencia anual de 0.3% y la frecuencia de úlcera duodenal es mas elevada (11%) que la de úlcera gástrica (1.2%).⁵
- Las úlceras duodenales (UD) se presentan sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%), y aproximadamente el 90% están localizadas en los primeros 3 cm. siguientes al píloro. Habitualmente son menores de 1 cm. de diámetro, aunque a veces pueden alcanzar de 3 a 6 cm. Las úlceras duodenales malignas son extremadamente raras.⁶

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² 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/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Ford A. C. et al. Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica en pacientes con pruebas positivas para el Helicobacter pylori. (Revisión Cochrane traducida), 2007 N° 4 .

⁵ Rodríguez H, et al. Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. Gac Méd Méx Vol. 137 N° 4, 2001.

⁶ Fauci AS, ed. Harrison's Principles of Internal medicine. Peptic ulcer disease and related disorders. 16th ed. McGraw Hill; 2005.



- Las úlceras gástricas (UG) pueden ser malignas, las benignas se localizan generalmente distales a la unión entre el antro y la mucosa secretora ácida, son raras e histológicamente guardan semejanza con las úlceras duodenales. Las úlceras gástricas benignas originadas por *Helicobacter pylori* se asocian también con gastritis antral. Por el contrario, las que están producidas por el consumo de AINEs (Aintinflamatorios No Esteroides) no se acompañan de gastritis crónica activa, aunque puede haber signos de gastropatía química.^{4,6}
- Los principales factores de riesgo asociados a la ocurrencia de úlcera péptica son la ingesta de AINEs, la edad mayor de 65 años, el tabaquismo y la colonización de *Helicobacter pylori* (Hp) en la mucosa gástrica.⁵ El *Helicobacter pylori* está involucrado en el 90% a 95% de las úlceras duodenales y aproximadamente 70% de las úlceras gástricas.⁴
- Los síntomas en las úlceras pépticas son dolor epigástrico, descrito como quemante o lacerante, se puede presentar tanto en la úlcera duodenal como en la gástrica. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 minutos a 3 horas antes de una comida y frecuentemente se alivia con antiácidos o alimentos. El patrón de dolor en la úlcera gástrica puede ser distinto de la duodenal, ya que las molestias pueden desencadenarse con la ingestión de alimentos. Las náuseas y la pérdida de peso son más frecuentes en los pacientes con úlcera gástrica. La aparición brusca de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser sugerente de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, las náuseas y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de salida gástrico. Las heces negras o la presencia de poros de café en el vómito indican hemorragia.⁶
- Aunque la secreción de ácido sigue siendo importante en la patogenia de la úlcera péptica, en la actualidad su tratamiento descansa en la erradicación del *Helicobacter pylori* y el tratamiento o prevención de la enfermedad inducida por AINE.⁶
- **La hemorragia por úlcera péptica;** es una causa frecuente del ingreso a emergencia del 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 anual es de 45-145 por 100 000 habitantes.⁷ 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).⁸
- 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

⁸ 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 N° 2 Oxford : Update Software Ltda.. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de modificación mas reciente 18 de junio 2006



hemorragia por úlcera péptica se detiene espontáneamente en un 70% a un 80% de los pacientes (Kolkman 1996).^{8,9}

- 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.¹⁰
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*)¹¹
- 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). 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).^{8,9}
- El ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. A un pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un pH inferior o igual a 5 estos procesos hemostáticos están completamente abolidos. El objetivo primario de la terapia antisecretora se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico igual o mayor a 6 de forma sostenida para optimizar los mecanismos hemostáticos en la lesión ulcerosa.¹²
- Múltiples estudios han demostrado que el uso 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 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

⁹ 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.

¹⁰ García E. y col. Hemorragia digestiva en el área de Urgencias. Servicios. Manual y Diagnóstico terapéutico del Hospital Clínico Universitario. Málaga 2000.

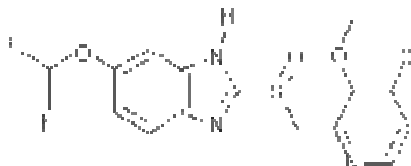
¹¹ Haywood A., et al. Chapter 14. Gastrointestinal Bleeding. Current Diagnosis and Treatment Emergency Medicine. 6TH Ed. (2008)

¹² Farfán Y. et al. La hemorragia digestiva alta en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev. Gastroenterol. 21(2)2006

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.¹³

2.3 FARMACOLOGÍA

Estructura de Pantoprazol



Nombre Químico : 5-(difluorometioxi)- 2-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il) metilsulfinil]- 3H-benzoimidazol

- Pantoprazol es un compuesto que inhibe la secreción del ácido gástrico. Es un polvo blanco cristalino con propiedades débilmente básicas y ácidas. Pantoprazol sódico es totalmente soluble en agua, muy ligeramente soluble en tampón fosfato a pH 7.4, y prácticamente insoluble en n-hexano. La estabilidad de los compuestos en solución acuosa es pH-dependiente. La velocidad de degradación aumenta con la disminución de pH. La solución reconstituida de Pantoprazol I.V. está en un rango de pH 9,0 a 10,5.¹⁶
- Farmacocinética: La concentración sérica máxima (Cmax) y el área bajo la curva (ABC) aumentan de forma proporcional a la dosis intravenosa de 10 a 80 mg de Pantoprazol. Seguida de una administración intravenosa, la Cmax de Pantoprazol desciende exponencialmente con un tiempo de vida media de eliminación de aproximadamente una hora. Una dosis de 40mg de Pantoprazol I.V. en una velocidad constante durante 15 minutos alcanza una (Cmax) de 5.52 ug/ml y el (ABC) de 5.4 ug. h/ml. El aclaramiento total es de 7.6-14.0 L/h.^{14,15,16}
 - Distribución: El aparente volumen de distribución (Vd) es 11.0 a 23.6 L. Se distribuye principalmente en el líquido extracelular. Se une a proteínas plasmáticas alrededor del 98% principalmente a la albúmina.^{14,15,16}
 - Metabolismo: Se metaboliza en el hígado a través del Citocromo P450 (CYP). El metabolismo de Pantoprazol es independiente de la vía de administración (oral o intravenosa). La principal vía metabólica es desmetilación, por CYP2C19 y posterior conjugación con sulfato. Otras vías metabólicas incluyen la oxidación por CYP3A4. No hay evidencia que algún metabolito de Pantoprazol tenga actividad farmacológica significativa. CYP2C19 exhibe un polimorfismo genético conocido debido a su deficiencia en muchas sub-poblaciones (ej. 3% de Caucásicos y los Afro americanos y 17-23% de Asiáticos). A pesar de que éstas poblaciones metabolizan Pantoprazol lentamente la vida media de eliminación es de 3.5 a 10 horas, con una acumulación mínima (< ó = 23%) con una dosis diariamente.^{14,15,16}

¹³ Dela Mora L. y cols. Manejo de la Hemorragia de Tubo Digestivo Alto. Rev. Gastroenterol Mex, Vol. 71, Supl. 2, 2006

¹⁴ DRUGDEX-Micromedex. Pantoprazole. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Accesado en Febrero 2009.

¹⁵ Pantoprazole. Drug information . UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Accesado en Febrero 2009

¹⁶ PROTONIX® (pantoprazole sodium) NDA 20-988/S-032 page 3. U.S. Food and Drug Administration .



- Eliminación: Aproximadamente el 71% de la dosis se excreta en la orina y el 18% se excreta en la heces a través de la excreción biliar.^{14,15,16}
- Mecanismo de acción: Pantoprazol es un inhibidor de bomba de protones (IBP), que suprime el paso final en la producción de ácido gástrico por la unión covalente al sistema enzimático (H⁺, K⁺)-ATPasa de la superficie de las células parietales gástricas. Este efecto conduce a la inhibición de la secreción ácido gástrica tanto basal y estimulada, independientemente del estímulo. La unión a la (H⁺, K⁺)-ATPasa se traduce en una duración del efecto antisecretor que persiste durante más de 24 horas para todas las dosis probadas.^{14,15,16}
- El principio activo Pantoprazol 40mg Inyectable no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud³, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud¹
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Pantoprazol se encuentra aprobada para ser utilizada en el tratamiento de la Enfermedad por reflujo gastroesofágico asociado con una historia de esofagitis erosiva e Hipersecreción patológica asociado con síndrome de Zollinger-Ellison.¹⁷
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 55, registra el uso de Pantoprazol en inyectable para el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y síndrome de Zollinger-Ellison (y otras condiciones de hipersecreción).¹⁸
- En el Perú, a Enero 2009, el principio activo Pantoprazol 40mg Inyectable cuenta con 12 registros sanitarios vigente.¹⁹

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, entre otras.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Pantoprazol 40mg inyectable.
- Jutabha R et al. 2008. UpToDate. Realizaron una revisión de estudios y metaanálisis para el tratamiento de hemorragia por úlcera peptica. 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 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 H2

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

¹⁸ British National Formulary (BNF) British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain.

¹⁹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de registro sanitario del Perú. PERUDIS.



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.²⁰

- Soll A. et al. 2008. UpToDate. Realizaron una revisión general de la historia natural y el tratamiento de la enfermedad úlcero péptica. Nos mencionan que el tratamiento antisecretor se justifica en pacientes con úlcera péptica, que no son realmente infectados con H. Pylori. Dosis completas de antagonistas de los receptores H2 ofrecen una terapia inicial efectiva, sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces. Aunque existen diferencias entre los tratamientos, son de poca importancia clínica en úlcera no complicada, el coste se ha convertido en un importante factor de discriminación en terapias alternas. La combinación de agentes antiulcerosos convencionales aumenta los costos sin mejorar la curación y no es recomendable. Los cuatro antagonistas de los receptores H2, cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina, inducen tasas de curaciones de 70 a 80% para úlceras duodenales (UD), después de cuatro semanas, y 87 a 94% después de ocho semanas de tratamiento [Burget1990]. Cimetidina, ranitidina, famotidina están aprobados para la curación de úlcera gástrica (UG) en los Estados Unidos. [Howden. 1990]. Los inhibidores de la bomba de protones, incluyendo omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, Pantoprazol, y Rabeprazole, son eficaces en la inducción de la curación de la úlcera [spencer 1994-Soll1991]. Las dosis diarias de omeprazol de 20 a 40 mg produjo curación de la UD de 63% a 93% en dos semanas, y de 80% a 100% en cuatro semanas. Omeprazol (20 mg al día) produce la curación más rápida que el estándar de dosis de antagonistas del receptor H2 en la mayoría de estudios, pero no en todos. Combinando los datos de ocho ensayos que compararon 20 mg de omeprazol y 300 mg de ranitidina, omeprazol tuvo una ventaja de 14% a las dos semanas, y un 9% de ventaja a las cuatro semanas [Maton.1991]. Por lo tanto, omeprazol en UD cura más rápidamente que las dosis estándar de los antagonistas del receptor H2, pero la ventaja después de cuatro semanas de tratamiento es reducido. Omeprazol en dosis de 20 a 40 mg al día produce una mayor curación de la UG que antagonistas del receptor H2, pero la tasa de curación de UG no es tan rápida por el omeprazol en la misma medida en que se encuentra con UD [Maton.1991].²¹
- Moayyedi P. et al.2007. BMJ Clinical evidence. Realizaron una revisión sobre el tratamiento inicial y el tratamiento de mantenimiento en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. concluyen que los antagonistas de los receptores H2 comparado con placebo parecen más eficaces en la disminución de la proporción de personas con persistencia de esofagitis a las 4 y 12 semanas, y en la disminución de la proporción de personas con síntomas de reflujo a las 12 semanas (moderada calidad de la evidencia). En comparación con los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas del receptor H2 son menos eficaces en la disminución de la proporción de las personas con esofagitis persistente a las 4 y 12 semanas (alta calidad de la evidencia).²²

²⁰ Jutabha R. et al. Treatment of bleeding peptic ulcers. UpToDate. Last literature review for version 16.3 2008. www.uptodate.com

²¹ Soll. Andrew. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease. UpToDate. Last literature review for version 16.3 2008. www.uptodate.com

²² Moayyedi P et al. GORD in adults. BMJ Clinical evidence . 2007



- Rensburg Van et al 2009. Realizaron un estudio para comparar Pantoprazol intravenoso (IV) con Ranitidina IV en úlceras sangrantes. Después de métodos de hemostasia endoscópica, 1256 pacientes fueron asignados al azar a Pantoprazol 80 mg + 8 mg / h y Ranitidina 50mg + 13 mg / h, ambos por 72 h. Los pacientes fueron sometidos a endoscopia por segundo vez en el tercer día o antes, si fue indicado clínicamente. La variable principal fue un resultado global donde se evaluaron a) No hay nuevas hemorragias, b) nuevas hemorragias sin posterior hemostasia, c) nuevas hemorragias con posterior hemostasia, d) la cirugía y e) la mortalidad. Los tres últimos fueron también evaluados por separado y juntos. No hubo diferencias entre grupos en las puntuaciones del resultado global (Pantoprazol vs Ranitidina: a): 91,2 vs 89,3%, b): 1,5 vs 2,5%, c): 5,4 vs 5,7%, d): 1,7 vs 2,1%, e): 0,19 vs 0,38%, $P = 0,083$), 72-h clínicamente detectado nuevas hemorragias (2,9% [IC 95% 1,7, 4.6] frente a 3,2% [IC 95% 2,0, 4,9]), cirugía (1,9% [95 % IC 1,0, 3,4] frente a 2,1% [IC 95% 1,1, 3,5]) o al tercer día la mortalidad (0,2% [IC del 95%: 0, 0,09] frente a 0,3% [IC del 95%: 0, 1.1]). Los resultados entre los pacientes tratados con Pantoprazol y Ranitidina fueron similares.²³
- 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 (4 estudios fueron con Pantoprazol IV , 15 con Omeprazol IV y 5 entre Omeprazol y lanzoprazol por vía oral) y el tratamiento de control (placebo ó antagonista H2); 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 redujeron significativamente las intervenciones quirúrgicas en comparación con el placebo pero no en comparación con los antagonistas H2. 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 H2, pero no existen pruebas de un efecto global sobre la mortalidad por todas las causas²⁴
- Bardham K.D. et al 2001. Realizaron un estudio aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico para comparar la eficacia y seguridad de Pantoprazol (20 mg) y omeprazol (20 mg) una vez al día por vía oral en el alivio de los síntomas y la curación de los pacientes con esofagitis por reflujo grado I establecido endoscópicamente (lesiones rojas irregulares con o sin recubrimiento blanco de fibrina). Un total de 328 pacientes (n = 166 en el grupo

²³ Rensburg V. et al. Clinical trial: intravenous panto`prazole vs. Ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Mar 1;29(5):497-507.

²⁴ 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.



Pantoprazol, n = 162 en el grupo omeprazol) fueron reclutados en 23 centros. Los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento. Si la esofagitis por reflujo no fue completamente sanada, el tratamiento se extendió a 8 semanas. Los resultados después de 2 y 4 semanas de tratamiento con Omeprazol o Pantoprazol en el alivio de los síntomas fue similar (70% vs 79% y 77% vs 84%, respectivamente). Las tasas de curación observadas después de 4 y 8 semanas fueron (Pantoprazol: 84% y 90%, respectivamente; omeprazol: 89% y 95%, respectivamente). Después de 4 y 8 semanas de tratamiento con Pantoprazol (20 mg) ú Omeprazol (20 mg) en pacientes con reflujo gastro-esofágico enfermedad (grado I) mostraron comparativamente elevadas tasas de curación y el alivio de los síntomas. Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados.²⁵

- Armstrong D. 2005. En una revisión menciona que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son ampliamente utilizados en los trastornos relacionados con la acidez y, para la mayoría de los pacientes, la terapia oral es altamente efectiva. No todos los pacientes con trastornos relacionados con la acidez responden completamente al tratamiento de una vez al día con IBP, pero la mayoría de estos pacientes por lo general responden a un aumento en la dosis o la frecuencia de la terapia con IBP. A dosis equivalentes, los IBP oral e intravenosa (IV) produce una supresión de ácido comparable, por lo que hay muy pocas indicaciones clínicas para la terapia con IBP IV. Los IBP IV son un sustituto adecuado para los IBP oral, a una dosis equivalente, para pacientes como, por ejemplo, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, o síndrome de Zollinger-Ellison, que no pueden tomar medicación oral. Para los pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa, que necesita la supresión de ácido (pH gástrico. 6,0) optimiza la estabilidad del coágulo y reduce el riesgo de nuevas hemorragias, lo que se logra más eficazmente con un bolo inicial IV IBP seguido de una infusión continua. Altas dosis, IV IBP es beneficioso y rentable en los pacientes que tienen un alto riesgo de lesión en la endoscopia y debe ser precedida de la hemostasia endoscópica eficaz si es posible. IBP IV, en cirugía preoperatoria y en cuidados intensivos, de manera eficaz reduce la acidez gástrica, pero no hay datos convincentes de que esta confiere un beneficio clínico significativo en comparación con otras estrategias terapéuticas.²⁶

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 Pantoprazol 40mg inyectable.
- Pantoprazol en el embarazo está considerado como categoría B, según la FDA. Cualquiera de los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo fetal o alteración de la fertilidad. Sin embargo no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, éste fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. (no hay evidencia de un riesgo en los últimos trimestres).²⁷
- El Comité de Evaluación de Drogas de Australia (ADEC) considera a Pantoprazol como Categoría: B3 en el embarazo. La categoría B3 se refiere a que los medicamentos han sido estudiados en un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos perjudiciales directos o

²⁵ Bardhan, K.D. and Rensburg V. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*: 15:1585-1591.

²⁶ Armstrong D. Intravenous proton pump inhibitor therapy: a rationale for use. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005;5 Suppl 2:S18-30.

²⁷ U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index/html>



indirectos sobre el feto humano. Estudios en animales muestran evidencia de un aumento en la incidencia de daño fetal.²⁸

- Estudios en animales han demostrado que Pantoprazol y sus metabolitos se excretan en la leche. La excreción de Pantoprazol en la leche materna ha sido detectado en un estudio de una sola madre en periodo de lactancia después de una sola dosis oral de 40 mg. La relevancia clínica de este hallazgo no se conoce.¹⁶
- La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no esta establecido.^{14,15,16}
- Reacciones adversas : ^{14,15,16}

≥1%.

- Efectos cardiovasculares : dolor en el pecho
- Sistema nervioso central: Dolor de cabeza (2% a 9%), insomnio (≤ 1%), ansiedad, mareo, migraña, dolor.
- Dermatológico: Erupción cutánea (≤ 2%).
- Endocrinas y metabólicas: Hiperglucemia (≤ 1%), hiperlipidemia.
- Gastrointestinal: diarrea (2% a 6%), flatulencia (2% a 4%), dolor abdominal (1% a 4%), náuseas (≤ 2%), vómitos (≤ 2%), eructación (≤ 1%), estreñimiento, dispepsia, gastroenteritis, trastorno del recto.
- Genitourinario: frecuencia urinaria, infección urinaria.
- Hepática: pruebas de función hepática anormal (≤ 2%).
- Local: reacción en el lugar de inyección (incluyendo tromboflebitis y abscesos).
- Neuromusculares y esqueléticas: Artralgia, dolor de espalda, hipertonía, dolor de cuello, debilidad.
- Respiratorias: bronquitis, tos, disnea, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.
- Otros: síndrome gripal, infección.

<1%

Sueños anormales, acné, albuminuria, aumento de la fosfatasa alcalina, reacción alérgica, alopecia, anemia, angioedema, angina de pecho, anorexia, estomatitis aftosa, aumento de apetito, arritmias, exacerbación de asma, fibrilación auricular, gastritis atrófica, balanitis, dolor biliar, visión borrosa, dolor óseo, dolor de mama, bursitis, cataratas, CHF, escalofríos, colecistitis, colelitiasis, colitis, confusión, dermatitis de contacto, aumento de creatinina, cistitis, sordera, disminución de los reflejos, la deshidratación, la depresión, la diabetes mellitus, diaforesis, diplopía, leucocitosis, leucopenia y otros

- El uso de diferentes inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido asociados con miopatía. Esto se basa en 292 informes espontáneos de todo el mundo a partir de la base de datos de reacciones adversas a medicamentos (Vigibase), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Uppsala Monitoring Center. En el análisis, fueron revisados informes de casos de Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, y Rabeprazol, con el indicativo de miopatía. Hubo 868 casos de "mialgia" excluidos debido a su inespecificidad asociado con una variedad de condiciones. En un tercio de los 292 casos de miopatía, el IBP fue el único medicamento que se administró, y en el 57% de los casos cuando se utilizó la medicación concomitante, IBP fue el único que reportó sospecha de estar asociado con miopatía. Sesenta y nueve pacientes se recuperaron tras la retirada de IBP, y síntomas musculares se volvieron a presentar en 15 pacientes cuando se restableció el IBP. Se

²⁸ Australian Government .Department of Health and ageing therapeutic goods administration.
<http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc.htm>



informó de otras miopatías, incluyendo 35 casos de rabdomiolisis y 27 casos de miositis o polimiositis. La mayoría de miopatías, incluyendo polimiositis, se produjo dentro de los 10 días de administrado el IBP, mientras que un buen número de casos se produjeron entre 50 días hasta varios años después de la administración de un IBP. (Clark & Strandell, 2006).¹⁴

- Riesgo de fracturas relacionadas a osteoporosis y fracturas de cadera se incrementaron progresivamente con el tratamiento prolongado de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), según un estudio retrospectivo, estudio de cohortes combinadas utilizando datos obtenidos de la población de investigación en salud de Manitoba, Canadá. Los investigadores analizaron datos de 15.792 pacientes (50 años de edad) con diagnóstico de fractura de cadera, vértebras o muñeca entre 1996 y 2004 en comparación con 47.289 controles. En un análisis ajustado, el uso de IBP por 7 años o más aumentó significativamente el riesgo de fractura relacionada con la osteoporosis (odds-ratio (OR) 1,92; IC del 95%: 1,16 a 3,18, p = 0,011), sin embargo, no hubo asociación con el uso de un IBP durante 6 años o menos. El riesgo de fractura de cadera también aumentó significativamente con el uso de IBP de 5 años o más (OR 1,62; IC del 95%: 1,02 a 2,58, p = 0,04), 6 años o más (OR 2,49; IC del 95%: 1,33 a 4,67), y 7 años o más (OR 4,55; IC del 95%: 1,68 a 12,29, p = 0,002) (Targownik et al, 2008).¹⁴
- Bardham K.D. et al 2001. reportaron en un estudio que la mayor frecuencia de eventos adversos para Pantoprazol y Omeprazol, respectivamente, fueron náuseas (8% vs 7%), diarrea (5% frente a 6%) y cefalea (6% vs 3%).²⁵

COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Pantoprazol 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
Pantoprazol 40mg Iny.	15.93**	80mg	31.86	
Omeprazol 40mg Iny.	7.52*	80mg	15.04	+16.82
Omeprazol 20mg	0.08*	40mg	0.16	+31.70
Ranitidina 50mg Iny.	0.32*	150mg	0.96	+30.90

* Los costos fueron obtenidos del Observatorio de Precios del MINSAs²⁹
 ** Referencia de precios del Hospital Honorio Delgado –octubre 2008

La diferencia de costos de Pantoprazol Inyectable supera ampliamente en costos a las alternativas considerada en el PNME

²⁹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Noviembre 2008



2. CONCLUSIONES

- Pantoprazol 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⁺/K⁺ 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 autores han empleado Pantoprazol con una pauta de administración similar a la evaluada previamente con Omeprazol. (80 miligramos (mg) por vía intravenosa (IV) en bolo, luego de 8 mg / hora en infusión continua durante 72 horas y continua con la vía oral).
- De acuerdo a la revisión realizada y la evidencia encontrada el tratamiento con Pantoprazol en hemorragia gastrointestinal alta es equivalente al tratamiento con Omeprazol a la misma dosis y por la misma vía de administración, mejora el hallazgo de los estigmas durante la endoscopia, aunque no mejora el riesgo de sangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad. se aplica sólo a pacientes con estigmas de alto riesgo dentro de las 72 horas, se ha demostrado que las formulaciones oral e intravenosa de Pantoprazol son equivalentes en cuanto a su capacidad de inhibir la secreción ácida, lo que simplifica el cambio de la medicación parenteral a oral tan pronto como sea posible. En pacientes con estigmas de bajo riesgo la vía de administración oral sería la más adecuada tanto para Pantoprazol como para Omeprazol. En úlcera péptica los estudios con Pantoprazol son dirigidos al tratamiento por vía oral, los estudios por vía endovenosa son limitados. Pantoprazol vía oral presenta algunas ventajas principalmente relacionadas con la mejor supresión de la secreción gástrica que Ranitidina vía oral. Sin embargo no ha demostrado ser superior a Omeprazol vía oral.
- El uso de Pantoprazol durante el embarazo tiene un riesgo de categoría B. No se han realizado estudios clínicos controlados en el hombre que recomiende el uso del Pantoprazol durante el embarazo a menos de que sea estrictamente necesario. El Pantoprazol 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 miopatías y posibles riesgos de fractura con Pantoprazol
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Pantoprazol 40mg Inyectable, **no se encuentra justificada**, para el tratamiento de úlcera duodenal y úlcera gástrica debido a que existen en el PNME otras alternativas de mejor costo-eficacia. El informe N° 2-2009 considera justificada la utilización de Omeprazol 40mg inyectable en Hemorragia digestiva, bajo protocolo de tratamiento por parte del Comité Farmacológico Institucional, con el objetivo de promover su uso racional.

Lima, 19 de Marzo 2009

SVL/JGM/jgm
C/C Hospital Honorio delgado



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"