



## INFORME TECNICO Nº 04 – 2009

### Lansoprazol 30mg tabletas.

#### 1. ANÁLISIS

##### 1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Omeprazol 20mg capsulas
ATC/DCI: <sup>2</sup>	A02BC03 / Lansoprazol
DDD: <sup>2</sup>	30mg (O)
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Reflujo gastroesofágico, Gastritis aguda

##### 1.2 INTRODUCCIÓN

- El Reflujo Gastroesofágico (RGE) es el trastorno gastroenterológico más común que lleva a acudir a un gastroenterólogo pediátrico en la infancia. Se refiere a la inmadurez en la función del esfínter esofágico inferior (LES) <sup>4</sup>. El RGE se define como la transferencia pasiva del contenido gástrico hacia el esófago debido a relajaciones frecuentes y transitorias del esfínter del esófago inferior. <sup>5</sup>
- El paso del contenido gástrico hacia el esófago (RGE) es un proceso fisiológico normal que ocurre en infantes, niños y adultos saludables. Muchos episodios son breves y no causan síntomas, daño esofágico u otras complicaciones. En comparación, la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) ó RGE patológico está presente cuando los episodios de reflujo están asociados con síntomas o complicaciones. El rango de síntomas y complicaciones de ERGE son variables dependiendo de la edad de los niños. <sup>6</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> Schwarz S. Gastroesophageal Reflux. Update: Jan 18, 2008. <http://emedicine.medscape.com>.

<sup>5</sup> Kumar Y. Sarvananthan R. GORD in children . BMJ Clinical Evidence. 2007

<sup>6</sup> Lifschitz C. Management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents.Last literatura review for version .10/2008. [www.Uptodate.com](http://www.Uptodate.com)



- La distinción entre el RGE "fisiológico" y RGE "patológico" en la infancia y la niñez se determina, no sólo por el número y la gravedad de los episodios de reflujo, sino también por la presencia de complicaciones relacionadas al reflujo en el esófago. Si la mucosa del esófago está expuesta al ácido gástrico durante un período suficiente se presenta esofagitis. La esofagitis puede producir complicaciones como la estenosis esofágica y enfermedades respiratorias crónicas. Otras complicaciones observadas en pacientes adultos con ERGE, incluyendo el esófago de Barrett y displasia de la mucosa del esófago, son poco frecuentes en la infancia.<sup>4</sup>
- Clasificación: Los resultados de la endoscopia clasifican a la ERGE en enfermedad por reflujo con esofagitis (ERGE erosiva) y enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (ERGE no erosiva). Se estima que alrededor del 30 – 70% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presentan ninguna lesión en el momento en el que se realiza la endoscopia. Los pacientes con síntomas esofágicos no investigados y/o sin constatación de lesión esofágica presentan síndromes esofágicos sintomáticos y cuando se constata la lesión se considera que presentan síndromes esofágicos con lesiones de la mucosa.<sup>7</sup>
- Manifestaciones clínicas: Los síntomas característicos de la ERGE se presentan con molestias ocasionadas por la pirosis y/o regurgitación. El término de pirosis describe la sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal y el de regurgitación como la sensación de retorno del contenido gástrico a la boca y a la hipofaringe. Otros síntomas que pueden acompañar al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño.<sup>7</sup>
- Etiología y factores de riesgo: Los factores de riesgo son la inmadurez del esfínter esofágico inferior, la relajación crónica del esfínter, el aumento de la presión abdominal, distensión gástrica, hernia de hiato, y dismotilidad esofágica. Lactantes prematuros y niños con graves problemas de desarrollo neurológico o anomalías esofágicas congénitas se encuentran particularmente en riesgo.<sup>5</sup>
- El tratamiento de pacientes con ERGE depende de la severidad de los síntomas y la presencia o ausencia de complicaciones. El primer paso incluye modificaciones de estilo de vida. Aunque la modificación del estilo de vida por sí solo es a menudo beneficioso, es poco probable controlar los síntomas en la mayoría de los pacientes.<sup>8</sup>
- Las opciones de terapia para la acidez y la regurgitación incluyen antiácidos y los supresores de ácido (por ejemplo, los antagonistas de los receptores de histamina 2 [ARH2]).<sup>8</sup>
- El pilar de la terapia para la ERGE es la supresión de ácido. Los Inhibidores de la bomba de protones (IBP) ofrecen la mayor consistencia en el alivio de los síntomas y la más alta probabilidad de curación de la esofagitis. Aunque menos efectivo que los IBP, los ARH2 diariamente en dosis divididas proporcionan alivio de los síntomas en algunos pacientes con ERGE leve.<sup>8</sup>
- La terapia continua con IBP es la estrategia más eficaz para la ERGE. La única ventaja de las terapias menos eficaces (por ejemplo, los antiácidos o los ARH2) es el precio. La

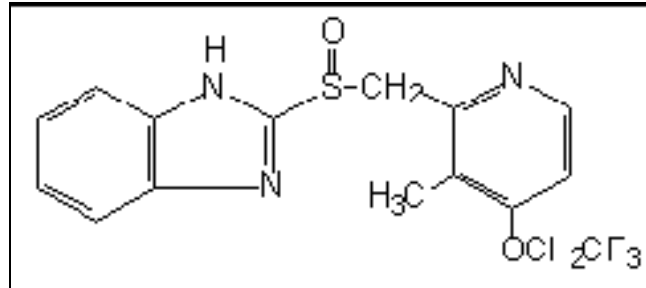
<sup>7</sup> Manejo del paciente con enfermedad por Reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Actualización 2007. Asociación española de Gastroenterología.

<sup>8</sup> Gastroesophageal reflux disease-Acute DISEASEDEX™ General Medicine Clinical Reviews.MICROMEDEX. Accesado : 02/2009

actual disponibilidad de alternativas genéricas hacen que la terapia con IBP sea aún más atractiva.<sup>8</sup>

### 1.3 FARMACOLOGÍA

Estructura de Lansoprazol



**Chemical Name :** 2-[[[3-metil-4- (2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil] metil] sulfinil] benzimidazol,

- Lansoprazol es un selectivo e irreversible inhibidor de la bomba de protones. En el medio ácido de las células parietales gástricas, lansoprazol se convierte en su forma activa al captar protones y convertirse en un compuesto tetracíclico activo (derivado sulfonamida). Este derivado reacciona rápidamente formando uniones disulfuro con los residuos cisteína de la cadena alfa del sector luminal de la ATPasa. Este enlace covalente con la ATPasa provoca su inhibición de forma irreversible, con una alta especificidad, ya que interviene en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico, tanto de la secreción ácida basal como la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. La única forma que tiene la célula parietal para restaurar su capacidad de segregar ácido, consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima. Esta necesidad de génesis enzimático determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido. Por vía oral el efecto antisecretores máximo se obtiene a partir del cuarto día de tratamiento, que corresponde al tiempo necesario para alcanzar un equilibrio entre la inactivación y la renovación de la ATPasa. Este tiempo de renovación se desconoce en el caso de los niños<sup>9,10,11</sup>
- Tras la administración oral, Lansoprazol disminuye significativamente la producción basal de ácido y aumenta significativamente la media del pH gástrico y el porcentaje de tiempo que el pH gástrico permanece por encima de 3 y 4. Asimismo, reduce significativamente la producción del ácido gástrico estimulado por la comida y la producción de ácido estimulado por pentagastrina. Además, lansoprazol inhibe el incremento normal en el volumen de la secreción, la acidez, y la producción de ácido inducida por la insulina.<sup>9,10,11</sup>
- Debido a los efectos fisiológicos normales causados por la inhibición de la secreción de ácido gástrico, el flujo de sangre en el antro, píloro, bulbo duodenal se reduce alrededor de un 17%, sin embargo, el flujo de sangre en la mucosa del fondo del estómago no se ve afectada significativamente por lansoprazol. El vaciado gástrico de los sólidos digeribles tras la ingesta de lansoprazol es significativamente más lento. Lansoprazol

<sup>9</sup> LANSOPRAZOLE. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Accesado Febrero 2009.

<sup>10</sup> PREVACID (Lansoprazole) Label. For oral administration. Inicial U.S. approval: 1995. Revised: October 2008.

<sup>11</sup> Lansoprazole: Pediatric drug information. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)



aumenta los niveles séricos de pepsinógeno y disminuye la actividad de la pepsina en menores condiciones basales y en respuesta a la estimulación de comidas o inyección de insulina. Al igual que con otros agentes que elevan el pH intragástrico, lansoprazol puede causar un aumento en el número de bacterias reductoras de nitrato y una elevación en la concentración de nitratos de las secreciones gástricas en pacientes con úlcera gástrica, sin embargo, niveles elevados significativos de nitrosamina no se han reportado hasta la fecha, lo que indica ausencia de riesgo de carcinogénesis por este mecanismo.<sup>9,10,11</sup>

- Lansoprazol y sus metabolitos activos han demostrado actividad antimicrobiana in vitro frente a *Helicobacter pylori*, un bacilo gram-negativo fuertemente asociada con las úlceras pépticas. Aunque solo lansoprazol tiene un efecto relativamente bajo sobre la eliminación del *H. pylori*, puede aumentar la capacidad de otros agentes para erradicar el microorganismo, la actividad de lansoprazol como un agente antisecretor puede ser el más importante factor que explica su eficacia.<sup>9,10,11</sup>
- Lansoprazol tiene la capacidad de inhibir la enzima hepática citocromo P450.<sup>9,10,11</sup>
- Propiedades farmacocinéticas:<sup>9,10,11</sup>
  - Absorción  
La absorción de lansoprazol es rápida, su  $C_{máx}$  se produce aproximadamente 1,7 horas después de la dosis oral, con una biodisponibilidad absoluta entre el 81% y 91%. La administración de Lansoprazol 30 minutos después de la ingestión de los alimentos puede afectar su farmacocinética.
  - Distribución  
Lansoprazol se une a las proteínas plasmáticas en un 97% a 99%. La unión a proteínas plasmáticas (albúmina) es una constante sobre el rango de concentración de 0,05 a 5,0 mcg / ml. El Volumen de distribución es de 0.39L/kg (Gerloff et al, 1996)
  - Metabolismo  
Lansoprazol es extensamente metabolizado en el hígado. Dos metabolitos han sido identificados en cantidades apreciables en el plasma (sulfinil hidroxilado y sulfona derivados de Lansoprazol). Estos metabolitos tienen muy pequeña o no actividad antisecretora. Se piensa que Lansoprazol se transforma en dos especies activas que inhiben la secreción ácida por bloqueo de la bomba de protones en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Las dos especies activas no están presentes en la circulación sanguínea. La vida media de eliminación plasmática es menos de 2 horas mientras el efecto inhibitorio ácido tarda más de 24 horas. Por lo tanto, la vida media de eliminación plasmática no refleja su duración de supresión de la secreción ácido gástrico.
  - Eliminación  
Lansoprazol se elimina en la orina como metabolito en un 14% a 25%; <1% de lansoprazol se elimina sin cambios en la orina; la excreción biliar es la mayor ruta de eliminación. El aclaramiento: en niños es de 0.57 -0.71 L/hora/Kg, en adultos 11.1 +/-3.8 L/hora y en adultos con deterioro hepático 3.2-7.2 horas.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Lansoprazol 30mg tabletas, se encuentra aprobado en pediatría para el



tratamiento de Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva en niños mayores de 1 año.<sup>12</sup>

- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA)<sup>13</sup> y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54<sup>14</sup>, actualizado a Marzo 2008, registran el principio activo Lansoprazol aprobado para la indicación de Reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva. La EMA aprueba el uso de Lansoprazol en adultos, pero no en población pediátrica (niños < de 12 años). Sin embargo, si aprueba el uso de Omeprazol en niños  $\geq 2$  años.
- El principio activo Lansoprazol 30mg tabletas no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>15</sup>, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud<sup>1</sup>
- En el Perú, a Febrero 2009, el principio activo Lansoprazol 30mg tabletas cuenta con 48 registros sanitarios vigentes.<sup>16</sup>

#### 1.4 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 Lansoprazol 30mg tabletas.
- Lifschitz, C. Uptodate 2008. En una revisión para el manejo de la ERGE en niños y adolescentes, se concluye que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son superiores a los ARH2 para aliviar los síntomas y la curación de la esofagitis en adultos [Rudolph, 2001; Chiba, 1997]. Que producen una mayor reducción en la secreción ácida, tienen una mayor duración de acción y no desarrollan tolerancia. *No hay ensayos aleatorios similares en los niños*, pero en varias series de casos informan de que los IBP curan la esofagitis grave que no respondieron a los ARH2 [Hassall,2005; Hassall,2000]. La evidencia de la eficacia de los IBP en niños es principalmente de los ensayos abiertos [Rudolph,2001; Franco,2000; Strauss,1999], aunque al menos tres ensayos clínicos controlados han sido publicados [Cucchiara,1993; Moore,2003]. Uno de estos ensayos incluyeron 32 niños (edad de 6 meses a 13,4 años) con esofagitis grave, que fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis estándar de omeprazol (40 mg / día por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie) o altas dosis de ranitidina (20 mg / kg por día) [Cucchiara, 1993]. Ambos regímenes se asociaron con mejoría significativa en los síntomas y en hallazgos endoscópicos e histológicos y fueron eficaces en la reducción de la exposición ácido esofágica durante las 24 horas del monitoreo del pH. Así, en este pequeño ensayo a corto plazo, omeprazol no ofreció ninguna ventaja frente a altas dosis de ranitidina. Un segundo estudio cruzado controlado con placebo se centró en 30 niños (edades 3 a 12 meses) con manifestaciones de irritabilidad y que mostraron resultados anormales en el monitoreo de pH [Moore2003]. Aunque el tratamiento con omeprazol redujo significativamente la exposición esofágica ácida, no tuvo ningún efecto sobre la irritabilidad. Un tercer ensayo aleatorio en 148 adolescentes compararon esomeprazol de 20 mg con una dosis de 40 mg [Gold, 2007]. Hubo mejoras en los síntomas de ERGE en ambos grupos de tratamiento en comparación con el de referencia, con una tendencia hacia una mayor mejoría de síntomas en el grupo tratado con 40 mg de esomeprazol, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El beneficio de los IBP en las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE en niños, como el

<sup>12</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>13</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>.

<sup>14</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain. Accesado 02/ 2009

<sup>15</sup> World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).

<sup>16</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Febrero 2009





asma no ha sido bien estudiado, a pesar de que ya se están utilizando en niños para este fin sobre la base de los datos en adultos.<sup>6</sup>

- Kumar et al. BMJ Clinical Evidence.2007. Realizaron una revisión de los tratamientos para ERGE en niños. En cuanto a los inhibidores de la bomba de protones, no se encontraron revisiones sistemáticas, pero se encontró un estudio controlado aleatorizado (ECA). Este ECA doble ciego cruzado es pequeño (30 niños, con edades entre 3-12 meses con irritabilidad y el índice de reflujo de más de 5%, esofagitis, o ambos) encontró que omeprazol redujo significativamente el índice de reflujo en comparación con el placebo (reducción: 8,9% con omeprazol V 1,9% con placebo,  $P < 0,001$ ). Sin embargo, la importancia clínica de este efecto es incierto. No se informaron eventos adversos en el ECA.<sup>5</sup>
- Khan, M. et al. 2006. En una revisión sistemática, evaluaron la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los ARH2, los procinéticos, el sucralfato y el placebo para la curación de la esofagitis o de los síntomas del reflujo o ambos, también compararon los efectos adversos de los diferentes tratamientos. Se incluyeron 134 ensayos con 35 978 participantes adultos con esofagitis. Los IBP en general tienen una clara superioridad para curar la esofagitis sobre los otros tratamientos. La tasa de persistencia de la esofagitis después del tratamiento de 4 a 8 semanas con la dosis estándar es del 16% en comparación con el 71% con placebo (RR 0,22; IC del 95%: 0,15 a 0,31;  $P < 0,001$ ). El número necesario a tratar (NNT) es 1,7 (IC del 95%: 1,5 a 2,1); uno de los NNT más pequeños para observar beneficio en la medicina clínica. Los IBP también fueron superiores a los ARH2 (RR 0,51; IC del 95%: 0,44 a 0,59) y a los procinéticos (RR de síntomas 0,38; IC del 95%: 0,22 a 0,66), aunque los últimos sólo se basan en un ensayo. Los ARH2 también son superiores al placebo a las 4 a 8 semanas (RR 0,74; IC del 95%: 0,66 a 0,84). El tratamiento con procinéticos no presenta un beneficio estadísticamente significativo sobre el placebo para la curación de la esofagitis (RR 0,71; IC del 95%: 0,46 a 1,10). Hubo una tendencia de los fármacos protectores de la mucosa a la curación de la esofagitis (RR 0,81; IC del 95%: 0,65 a 1,01), pero el tamaño del efecto fue pequeño y no fue estadísticamente significativo. Los ARH2 y los IBP son más efectivos que el placebo para el tratamiento de la esofagitis y los IBP son la clase más efectiva de fármacos. La elección entre los IBP y los ARH2 depende del coste del fármaco y de la cantidad que esté dispuesto a pagar un tercer contribuyente o el paciente para el alivio de los síntomas de ERGE. Los IBP constituyen el tratamiento más efectivo y no parece haber una diferencia importante entre los tipos de tratamiento con IBP. Si los síntomas no se resuelven o la esofagitis no se cura con la dosis estándar de IBP, la práctica común es duplicar la dosis (DeVault 2005). Esta revisión sugiere que duplicar la dosis de IBP se asocia con una mayor curación de la esofagitis pero el efecto es pequeño, con un NNT para obtener un beneficio de 25. En una minoría significativa de pacientes persiste la esofagitis a pesar del tratamiento con IBP. Las razones de este fracaso del tratamiento no son claras, pero pueden relacionarse con la falta de cumplimiento, la heterogeneidad de la respuesta a los IBP de los pacientes y el reflujo no ácido que sólo puede abordarse al mejorar el tono del EEI. El número de ensayos sobre el tratamiento de la ERGE refleja la gran inversión en esta área. A pesar de esta inversión hay escasos datos sobre los cambios de la calidad de vida como medida de resultado del tratamiento con IBP. Los síntomas de ERGE están asociados con una reducción de la calidad de vida y es probable que el alivio de los síntomas mejore la calidad de vida. Sin embargo no se abordó de forma adecuada en ECA que comparen el tratamiento con IBP con placebo o tratamientos alternativos. Los tratamientos con IBP constituyen una proporción significativa del presupuesto farmacéutico de los países más desarrollados. Este coste puede justificarse si los IBP producen un



aumento adecuado de la calidad de vida, pero este tema necesita abordarse en ensayos controlados aleatorios.<sup>17</sup>

- Donnellan, et al .2005. En una revisión sistemática, evaluaron los efectos del tratamiento continuo de mantenimiento en adultos con ERGE (Enfermedad por reflujo con endoscopia negativa ERNE y esofagitis curada). Seleccionaron estudios controlados aleatorios que comparaban los IBP, los ARH2, los procinéticos, el sucralfato y combinaciones de ellos, en comparación con otro régimen de tratamiento o placebo. Los resultados principales fueron :  
- Mantenimiento de pacientes adultos con esofagitis curada: Para una dosis curativa de IBP (generalmente, la dosis estándar proporcionada por el fabricante) versus placebo, el riesgo relativo (RR) de la recaída de esofagitis fue 0,26 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,19 a 0,36); versus ARH2, el RR fue 0,36 (IC del 95%: 0,28 a 0,46) y versus los IBP de mantenimiento, el RR fue 0,63 (IC del 95%: 0,55 a 0,73). Sin embargo, los efectos adversos generales y la cefalea también fueron más frecuentes al comparar los IBP curativos con los ARH2. Para una dosis de mantenimiento de IBP (la mitad de la dosis estándar) versus placebo, el RR para la recaída de esofagitis fue 0,46 (IC del 95%: 0,38 a 0,57) y versus ARH2, el RR fue 0,57 (IC del 95%: 0,47 a 0,69). Los efectos adversos generales fueron más frecuentes. Los ARH2 fueron de utilidad marginal, aunque beneficiosos para el alivio sintomático. Los procinéticos y el sucralfato también fueron más efectivos que el placebo.  
- Para los pacientes adultos con EREN: Los datos limitados de un ECA mostraron un beneficio de 10 mg de omeprazol una vez al día sobre el placebo (RR 0,4; IC del 95%: 0,29 a 0,53). Los resultados de esta revisión apoyan el tratamiento de la esofagitis a largo plazo para prevenir la recaída, tanto endoscópica como sintomática. Las dosis curativas de IBP son más efectivas que todos los demás tratamientos, aunque se observó un aumento de los efectos adversos generales en comparación con el placebo, y la aparición de cefalea en comparación con los ARH2. Los ARH2 previenen la recaída más efectivamente que el placebo, lo que demuestra que cumplen una función en los pacientes intolerantes a los IBP. Los procinéticos y el sucralfato muestran un beneficio en comparación con el placebo, pero los procinéticos ya no se autorizan. Sólo existen datos limitados de la EREN.<sup>18</sup>
- Vakil, N et al. 2003. En una revisión sistemática evaluaron estudios comparativos de la eficacia de IBP en el tratamiento de la Enfermedad por reflujo gastroesofagico. La búsqueda de la literatura médica se realizó en dos bases de datos electrónicos, y los ensayos controlados aleatorios de mayor calidad fueron incluidos en la evaluación. Treinta y dos ensayos cumplieron con los criterios de inclusión. No se encontraron datos convincentes que indicaran que las dosis bajas de los inhibidores de la bomba de protones sean tan eficaces como las dosis estándar en la curación de la esofagitis erosiva o en el alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico, pero puede ser tan eficaz en la terapia de mantenimiento para el reflujo gastroesofágico y la enfermedad de úlcera péptica. Se encontraron diferencias entre el nivel de dosis de los inhibidores de la bomba de protones con respecto a la aparición en el alivio de los síntomas de la ERGE (lansoprazol fue más rápido que el omeprazol, y esomeprazol fue más rápido que lansoprazol y omeprazol) y la curación de la esofagitis (esomeprazol fue superior que omeprazol y lansoprazol). A pesar de estas diferencias, existen aún datos insuficientes para establecer la superioridad de un agente sobre todas las demás en todos los estados de la enfermedad tratados con estos agentes.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> Khan, M. et al. Tratamientos médicos para el tratamiento a corto plazo de la esofagitis por reflujo. Fecha de modificación 2006. La Biblioteca Cochrane plus, 2008 Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

<sup>18</sup> Donnellan C. et al .Tratamientos médicos para la terapia de mantenimiento de la esofagitis de reflujo y de la enfermedad de reflujo con endoscopia negativa. Fecha de modificación 2005. La Biblioteca Cochrane plus, 2008 Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

<sup>19</sup> Vakil,N et al. Systematic Review: Direct Comparative Trials of the Efficacy of Proton Pump Inhibitors in the Management of Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Peptic Ulcer Disease. Aliment Pharmacol Ther 18(6);559-568,2003



- Sharma, et al. 2001. En un metaanálisis evaluaron estudios controlados aleatorios que comparaban la eficacia de 20mg de omeprazol y 30mg de lansoprazol en esofagitis erosiva diagnosticado endoscópicamente. Se calculó el incremento del beneficio relativo, incremento del beneficio absoluto y el número necesario a tratar. Seis ensayos sin heterogeneidad significativa cumplieron criterios de inclusión predeterminados. Mediante el análisis por protocolo, las tasas de cicatrización para omeprazol 20 mg y lansoprazol 30 mg fueron, respectivamente, 74,7% y 77,7% después de 4 semanas y 87,0% y 88,7% después de 8 semanas. Las correspondientes cifras para el análisis por intención a tratar fueron 70,8% y 72,7% después de 4 semanas y 81,8% y 83,3% después de 8 semanas. En cada análisis el incremento del beneficio absoluto para lansoprazol fue pequeño. Lansoprazol 30 mg produce tasas de curación en la esofagitis erosiva que no son diferentes estadísticamente significativas a 20 mg de omeprazol.<sup>20</sup>
- La comparación de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) muestran muchas similitudes y algunas diferencias entre estos agentes (omeprazol, lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazole). La eficacia se ha establecido en todos estos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la curación de la úlcera péptica, con poca diferencia general (Stedman y Barclay, 2000; Berardi, 2000). Rabeprazol lansoprazol pueden lograr un rápido inicio de la máxima supresión de ácido y el alivio de los síntomas anteriores. Todos los IBP han demostrado una eficacia similar en 3-combinaciones de medicamentos para la supresión del Helicobacter pylori. Lansoprazol y Pantoprazol se considera que tienen una potencia similar a omeprazol en un mg a mg, mientras que Rabeprazol puede ser más potente que omeprazol. La mayoría de los estudios no han reportado diferencias significativas en relación con los efectos adversos. Porque los IBP se metabolizan a través del sistema hepático del citocromo P450, las interacciones de los medicamentos debe ser considerado en pacientes que utilizan otros agentes terapéuticos. Se cree que Omeprazol está sujeta a las interacciones medicamentosas de importancia clínica, con lansoprazol y Rabeprazol tiene menos posibilidades de interacción. La farmacocinética de Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, y Rabeprazol son generalmente similares (Berardi, 2000). La biodisponibilidad de omeprazol es aproximadamente del 35% inicialmente, pero aumenta a alrededor del 60% con múltiples dosis diarias y el estado de equilibrio cinético.
- Niños con esofagitis erosiva fueron tratados efectivamente con lansoprazol. En un estudio abierto no controlado, fueron reclutados 27 niños, con edades entre 1 a 11 años, y se les administró lansoprazol por vía oral durante 8 a 12 semanas: 15 miligramos (mg) por día si el peso corporal era de 30 kilogramos (kg) o menos o 30 mg por día si el peso corporal es superior a 30 kg. La tasa de curación, evaluada por endoscopia, fue del 100% por 12 semanas, el 81% de los pacientes mostraron mejoría en los síntomas generales de la ERGE. Resultados similares fueron reportados en un estudio con 22 niños de 12 a 17 años de edad (Prod. Información Prevacid (R), Prevacid (R) SoluTab (TM), 2004).
- Las Guías clínicas ERGE-2007<sup>21</sup> y GORD – 2005.<sup>22</sup> Manejo del paciente adulto con enfermedad por reflujo gastroesofágico. La evidencia sobre el tratamiento nos mencionan que los IBP son más eficaces que los antagonistas H<sub>2</sub> en el tratamiento a corto plazo de síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo (nivel de evidencia 1a). El tratamiento continuo a largo plazo con IBP con dosis estándar y con mitad de dosis es más eficaz que los antagonistas H<sub>2</sub> para prevenir las recaídas de esofagitis (nivel de evidencia 1a). Los

<sup>20</sup> Sharma. Et al. Meta-análisis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 227-231.

<sup>21</sup> Mascort J. et al. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) Guía de Práctica clínica sobre ERGE Actualización 2007. Asociación Española de gastroenterología

<sup>22</sup> Kenneth R. Update Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J Gastroenterol 2005; 100:190-200.





IBP a demanda o tomados de manera intermitente son más eficaces que los antagonistas H2 en el control de los síntomas del síndrome típico de ERGE (nivel de evidencia 1a). Por lo tanto los IBP son la primera opción en el síndrome típico y de esofagitis por ERGE tanto en la fase aguda como la de mantenimiento. En los pacientes con síndrome típico de ERGE y síntomas leves/ infrecuentes los antagonistas H2 pueden ser una opción en el tratamiento de mantenimiento.

## 1.5 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 Lansoprazol 30mg tabletas.
- Lansoprazol 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 son siempre 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).<sup>23</sup>
- El Comité Australiano de Evaluación Farmacológica (ADEC) considera a Lansoprazol como Categoría: B3 en el embarazo. Esta categoría considera a los medicamentos que han sido utilizados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin haber observado incremento alguno en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directo o indirecto sobre el feto humano. Los estudios en animales muestran evidencia de un aumento en la incidencia de daño fetal cuya significancia es considerada incierta en humanos.<sup>24</sup>
- Reacciones adversas :  
  
Comunes:
  - Gastrointestinal: dolor abdominal (1.8%), diarrea (hasta 8%), Náusea (3.7% o menos)
  - Neurológico: Dolor de cabeza
  - Otros: Fatiga  
Serios:
  - Músculo esquelético: Fractura de hueso, relacionados con la osteoporosis, fractura de cadera, rabdomiolisis.

## 1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de lansoprazol 30mg tabletas en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en niños de 1 a 11 años con peso menor o igual a 30 kg ,considerando un niño con 30kg de peso, se encuentran :

<sup>23</sup> U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index/html>

<sup>24</sup> Australian Government .Department of Health and ageing therapeutic goods administration. <http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec.htm>



- Coste Tratamiento/día y diferencia de costos con las alternativas consideradas en PNME.

Medicamento	Costo S/	Dosis diaria	Coste/día S/.	Tratamiento x 2 semanas	Diferencia de Costos
Lansoprazol 30mg tab.	2.00*	15mg/<30kg	1.00	14.00	
Omeprazol 20mg tab.	0.08*	0.7-1.4mg/kg/día	0.08-0.16	1.12-2.24	+12.88-11.76
Ranitidina 150mg tab.	0.05*	5-10mg/kg/día	0.05-0.10	0.7-1.14	+13.30-12.86

\* Los costos fueron obtenidos del Observatorio de Precios del MINS<sup>25</sup>

- La diferencia de costos de Lansoprazol es superior a las alternativas consideradas en el PNME, entre 12.88-11.76 con respecto a Omeprazol y de 13.30 -12.86 con respecto a Ranitidina.

## 2. CONCLUSIONES

- Lansoprazol 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.
- De acuerdo a la evidencia encontrada, los estudios sobre el uso de Lansoprazol en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en niños y adolescentes, no ofrece mayores beneficios que Omeprazol, hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios se han realizado en adultos y por lo tanto su utilización en pediatría se basa en extrapolaciones de los datos obtenidos de estos estudios y de estudios abiertos con un número muy pequeño de pacientes y no de estudios controlados aleatorizados. La diferencia en farmacología y eficacia entre Lansoprazol y Omeprazol no es clínicamente significativa.
- El uso de Lansoprazol durante el embarazo tiene un riesgo de categoría B. No se han realizado estudios clínicos controlados en el hombre que recomiende el uso del Lansoprazol durante el embarazo a menos de que sea estrictamente necesario.
- En el análisis de costos realizado en Enfermedad por reflujo gastroesofágico los medicamentos disponibles en el actual PNME (Omeprazol 20mg capsulas y Ranitidina 150mg) son alternativas de menor costo que el Lansoprazol 30mg en tabletas.
- La FDA aprueba el uso de Lansoprazol para el tratamiento por Reflujo gastroesofágico y de Esofagitis erosiva en niños, pero la EMEA no aprueba su uso en pediatría; sin embargo, si se aprueba el uso de Omeprazol.

<sup>25</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Noviembre 2008



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"

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de lansoprazol 30mg tabletas, **no se encuentra justificada**, para la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en niños y adolescentes, debido a que existe en el actual PNME, alternativas de mejor costo-beneficio.

Lima, 21 de Mayo 2009

SVL/JGM/jgm  
CC Hospital San Bartolomé