

Selección de un inhibidor de la bomba de protones (IBP)

Comisión de Farmacia y terapéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Santiago de Compostela: Sueiro Justel Jesús, Caneda García Yolanda, Chuclá Cuevas Teresa, Durán Parrondo Carmen, Fernández Benito José, Méndez Bustelo M. José, Paz Silva Eduardo, Pía Morandeira Agustín, Portela Romero Manuel, Puime Montero Paloma, Rodríguez Moreno Carlos, Santos Rodríguez J. Antonio, López Fernández Dolores.

El grupo terapéutico de los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) es el de mayor prescripción en nuestra área y, posiblemente, de todo el sistema de salud. Los IBP están considerados medicamentos de primera línea en las indicaciones aprobadas: úlcera gastroduodenal, erradicación del *Helicobacter Pylori*, tratamiento y prevención en pacientes de riesgo de gastropatía por AINE y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). En España están comercializados los siguientes fármacos: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol y Rabeprazol. Se han publicado distintos estudios comparativos entre ellos, para las distintas indicaciones que tienen aprobadas (e incluso para indicaciones no aprobadas, como la dispepsia funcional) sin encontrar diferencias significativas entre ellos en cuanto a eficacia y seguridad.

ULCERA GASTRODUODENAL Y ERRADICACION DEL H. PYLORI

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la triple terapia (IBP, Amoxicilina y Claritromicina) en la erradicación del *H. Pylori*, pero ninguno ha demostrado mayor eficacia de ningún IBP respecto a Omeprazol. Lansoprazol incluso tuvo una menor tasa de erradicación que Omeprazol sin llegar a la significación estadística (66,4% vs 74,6%, $p=0,15$)¹. En un estudio que compara Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol con Amoxicilina y Claritromicina, los mejores resultados fueron para el régimen que incluía Omeprazol (83% vs 73% vs 77%)². Rabeprazol en una revisión sistemática de 11 estudios no demostró tampoco superioridad frente al resto de los IBP en triple terapia³.

TRATAMIENTO ANTISECRETOR

-Úlcera gástrica: En los 2 estudios que comparan diferentes IBP en la cicatrización de la úlcera gástrica, no hay diferencias en la tasa de cicatrización entre Pantoprazol 40 mg y Omeprazol 20 mg, ni entre Rabeprazol 20mg y Omeprazol 20 mg⁴.

-Úlcera duodenal: Hay estudios comparativos en el tratamiento entre Omeprazol, Pantoprazol y Rabeprazol, sin diferencias entre ellos^{5, 6}. También se han hecho comparaciones entre los 5 IBP en el tratamiento de mantenimiento de la úlcera duodenal con eficacia similar⁷.

ULCERAS POR AINES

Prevención. El Omeprazol supera en esta indicación a los anti-H2⁸ y aunque Misoprostol también ha demostrado su eficacia e incluso a dosis de 800 mcg superioridad frente a Lansoprazol⁹, la intolerancia digestiva limita su uso en favor de los IBP. No hay estudios comparativos entre los IBP para esta indicación, que sólo tienen documentada Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol.

Tratamiento: Los fármacos que han acreditado beneficio en el tratamiento de las úlceras asociadas a los AINES son: Omeprazol 20 mg (aumentar dosis no incrementa beneficio adicional), Lansoprazol 15-30 mg y Misoprostol 800 mcg. El estudio ASTRONAUT muestra mejores resultados de Omeprazol 20 mg frente a Ranitidina 300 mg (80% vs 63%)¹⁰. En el OMNIUM los resultados fueron similares entre Omeprazol 20 mg (76%) y Misoprostol 800 mcg (71%)¹¹. Lansoprazol también demostró superioridad frente a Ranitidina¹², pero no hay estudios comparativos entre omeprazol y Lansoprazol.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO ESOFAGICO (ERGE)

Tratamiento empírico y ERGE sin esofagitis

Una revisión Cochrane concluye que los IBP benefician a pacientes con síntomas de ERGE a los que no se ha realizado una endoscopia o ésta es negativa y varios estudios avalan la eficacia de los IBP a demanda en pacientes con endoscopia negativa (utilizando Omeprazol, Esomeprazol y Rabeprazol)¹³. Un único ensayo compara Lansoprazol con Omeprazol sin hallar diferencias significativas¹⁴

ERGE con esofagitis

Múltiples estudios avalan a los IBP en esta indicación y muchos de ellos los comparan entre sí. Cinco estudios comparan Omeprazol 20 mg frente a Lansoprazol 30 mg y cuatro de ellos no muestran diferencias en las tasas de cicatrización a las 4 y a las 8 semanas¹⁵⁻¹⁸. Tampoco hay diferencias entre Pantoprazol 40 mg y Omeprazol 20 mg ni entre Rabeprazol 20 mg y Omeprazol 20 mg.¹⁹⁻²³ Dos metaanálisis que comparan Omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg y Rabeprazol 20 mg no encuentran ventajas en los nuevos IBP a pesar de usar una dosis inferior a la habitual para esa indicación²⁴⁻²⁵. Únicamente un metaanálisis que analiza 10 estudios da una discreta mejoría a Esomeprazol frente a otros IBP a las 4 semanas y más modesta a las 8 semanas. Los autores concluyen que el beneficio es mayor en las esofagitis más graves. Analizando los datos se ve que de las comparaciones entre Esomeprazol y

Omeprazol (4 estudios) en 3 de ellos las dosis no son equipotentes, pues enfrenta 20 mgr de OME frente a 40 de ESO y el único que compara dosis equipotentes es favorable a Omeprazol. Además el estudio de mayor peso en el metaanálisis por su mayor n° de pacientes es metodológicamente muy flojo (1 sobre 5 en la escala Jadad) y su no inclusión disminuiría, según reconocen los propios autores, la escasa ventaja de Esomeprazol²⁶.

SEGURIDAD

Los IBP tienen pocos efectos adversos y en general son bien tolerados. Los efectos adversos más comunes a todos ellos son: diarrea, cefalea, dolor abdominal y náuseas. La tasa de abandono de tratamiento está entre el 1 y el 2% sin que haya diferencias significativas entre ellos²⁷. Con respecto a la seguridad a largo plazo el más estudiado es, obviamente, Omeprazol y en estudios con tratamientos de 11 años no hay evidencias de efectos adversos importantes²⁸; sin embargo ni siquiera un grupo tan bien tolerado como los IBP se libra de efectos secundarios: recientes estudios han encontrado un aumento del 30% de riesgo de neumonías nosocomiales en pacientes ingresados³¹ y en un estudio de casos-controles se detectó un aumento de riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad en el grupo que había tomado IBP en los últimos 30 días, sin encontrarse relación en el uso más prolongado. El grupo de IBP también presentaba mayor co-morbilidad³². No están indicados en niños, ni en embarazo, aunque hay un estudio con 113 mujeres embarazadas expuestas a Omeprazol en el que no se observó ningún aumento de malformaciones, bajo peso al nacer, abortos espontáneos o complicaciones perinatales²⁹.

INTERACCIONES

Todos los IBP, al elevar el pH gástrico, disminuyen la absorción de medicamentos que precisan para ella de medio ácido, como el Ketoconazol, Itraconazol Vitamina B12, Hierro y Calcio, por el contrario este aumento de pH puede aumentar los niveles plasmáticos de Digoxina.

Omeprazol, y Lansoprazol pueden interferir con Diazepam, Fenitoína y Warfarina. Esomeprazol puede aumentar la concentración de éstos y de Citalopram, Imipramina y Clomipramina. Los que presentan menos interacciones son Lansoprazol y Rabeprazol, sin embargo un estudio que analiza la frecuencia de interacciones notificadas a la FDA concluye que ésta es baja, que la más común es con los antagonistas de la Vitamina K y que no hay diferencia en la frecuencia de interacciones entre Lansoprazol, Pantoprazol y Omeprazol, sugiriendo un efecto de clase³⁰. Por tanto el distinto potencial de interacciones tal vez se ha exagerado y con respecto al Acenocumarol, el

manual Stockley sobre interacciones farmacológicas refiere en el capítulo de Anticoagulantes- Omeprazol q “un paciente tratado con Warfarina presentó una prolongación del tiempo de protrombina y hemorragia y ocurrió lo mismo con otro paciente tratado con Acenocumarol. En una notificación aislada se describe un descenso del tiempo de protrombina en un paciente que recibió heparina y Omeprazol”

COSTE

	Coste por receta (Euros)	Coste por DDD (Euros)
Esomeprazol	40,81	1,44
Rabeprazol	35,99	1,36
Lansoprazol	26,83	1,07
Pantoprazol	21,78	0,98
Omeprazol	4,15	0,14

Coste por receta y DDD (omeprazol 20 mg, esomeprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg y lansoprazol 30 mg).

Sobrecoste	Área Santiago	Galicia
Esomeprazol/Omeprazol	720.000 Euros	6.069.000 Euros
Pantoprazol/Omeprazol	864.000 Euros	4.997.000 Euros
Rabeprazol/Omeprazol	451.000 Euros	2.435.000 Euros
Lansoprazol/Omeprazol	1.162.000 Euros	5.789.000 Euros
Total Euros	3.197.000 Euros	19.300.000 Euros

Sobrecoste (en Euros) que supone la prescripción de diferentes IBP frente a omeprazol en el Área de Santiago y en Galicia. Estos datos están referidos al primer semestre del año 2009.

CONCLUSIONES

Dadas las evidencias de similar eficacia, seguridad y un perfil de interacciones superponible entre los cinco IBP comercializados en nuestro país, es claro que la eficiencia se basa en este grupo en su coste. Por tanto **la selección del medicamento por su coste- eficacia no ofrece duda que es el Omeprazol**, al ser entre 7 y 10 veces más barato que los demás, tener más amplia experiencia de uso, mejores y más prolongados estudios de seguridad y tener indicaciones aprobadas para todas las patologías estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Lansoprazole Helicobacter Study Group. Gut* 1997;41:735-9.
- 2 Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino V et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and retreatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:163-8.
- 3 Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:751-64.
- 4 Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer--a European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:789-95.
- 5 Beker JA, Bianchi Porro G, Bigard MA, Delle Fave G, Devis G, Gouerou H. Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:407-10.
- 6 Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:179-86.
- 7 Vakil N, Fennerty MB. 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* 2003;18:559-68
- 8 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- 9 Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL et al; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
- 10 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- 11 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 12 Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-61
- 13 Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastrooesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Oxford: Update Software.
- 14 Johnsson F, Moum B, Vilien M, Grove O, Simren M, Thoring M. On-demand treatment in patients with oesophagitis and reflux symptoms: comparison of lansoprazole and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:642-7.
- 15 Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, Svedberg LE, Unge P, Ekstrom P et al. Lansoprazole versus

- omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:224-8.
- 16 Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1749-57.
- 17 Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:757-63.
- 18 Vcev A, Stimac D, Vceva A, Rubinic M, Ivandic A, Ivanis N et al. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1997;51:171-4.
- 19 Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:321-6.
- 20 Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J, Colin R, Geldof H, Maier C. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:667-71.
- 21 Vcev A, Stimac D, Vceva A, Takac B, Ivandic A, Pezerovic D et al. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1999;53:79-82.
- 22 Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:49-57.
- 23 Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastrooesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1245-50.
- 24 Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.
- 25 Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1729-36.
- 26 Gralnek y col. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-8
- 27 Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-78.
- 28 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- 29 Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Ramezani-Namin F, Mastroiacovo P, Mazzone T et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:727-30.
- 30 Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1015-9.
- 31 *JAMA* 2009; 30 (120): 2120-28
- 32 *An Intern Med* 2008; 49: 391-398