

Efectividad y Seguridad del Lansoprazol en el Tratamiento de la Úlcera Péptica

José Ramón Nogueira,* Francisco Esquivel Ayanegui,** Francisco Esquivel Rodríguez,***
Victoriano Sáenz,**** Ricardo Santoyo*****

* Gastroenterólogo, Hospital General, SSA, Irapuato, Gto., ** Servicio de Endoscopia, *** División de Medicina Interna, Hospital Dr. Miguel Silva, SSA, Morelia, Mich., **** Servicio de Gastroenterología, Hospital Dr. Ángel Leñaño, UAG, Guadalajara, Jal., ***** Gastroenterólogo, Hospital Aranda de la Parra, León, Gto.

Correspondencia: Dr. José Ramón Nogueira, Volcán 201, Las Reynas. Irapuato, Guanajuato, 36660.

Antecedentes El lansoprazol es un nuevo bloqueador de la bomba de protones gástrica que recientemente se introdujo al mercado mexicano. Ha sido estudiado ampliamente en el extranjero con excelentes resultados.

Objetivo: Conocer su seguridad y eficacia en México.

Métodos: Se estudiaron 40 pacientes de 4 hospitales del centro del país con úlceras gástricas o duodenales de más de 0.5 cm de diámetro. Todos fueron sujetos de una historia clínica general y estudio endoscópico. Se calificaron los siguientes síntomas de 1 a 4 según intensidad: Dolor epigástrico, pirosis, regurgitaciones, náusea, vómito. Se administró una cápsula (30 mg) diaria de lansoprazol por 4 semanas en úlcera duodenal y 8 en gástrica. Se entrevistó al paciente cada semana y se evaluaron los síntomas con la misma escala; se interrogó específicamente sobre efectos secundarios. Al concluir el periodo respectivo se repitió el estudio endoscópico. Al principio y final del estudio se practicaron biometría hemática, química sanguínea X 12 y examen de la orina.

Resultados: 23 hombres y 17 mujeres, edad promedio: 53 años (19-95). Gástricas 11, duodenales 29. 27 úlceras entre 0.6 y 1.5 cm; 6, entre 1.6 y 2.5 cm; 6, de más de 2.5 cm. Sangrantes, 8; múltiples, 4. Dos pacientes desertaron. En la calificación del cuadro clínico, 1 paciente con hemorragia estaba por lo demás asintomático; 18 tenían hasta 10 puntos y 21 más de 10. Al terminar la 1a. semana, el 42% estaba asintomático; al terminar la 2a. semana, el 75% lo estaba. Al terminar el tratamiento, el 95%. En el 2o. estudio endoscópico, había desaparecido el 92% de 37 úlceras evaluables. Dos de las 3 no cicatrizadas desaparecieron al prolongar el tratamiento; 2 pacientes informaron efectos secundarios. Una paciente presentó cefalea que cedió al suspender el tratamiento. Los análisis de laboratorio no se alteraron. **Conclusión:**

Background Lansoprazole, a new proton pump inhibitor, is now available in Mexico. It has been tested elsewhere with excellent results. **Aim:** To study its safety and efficacy in Mexican patients. **Method:** 40 patients with gastric or duodenal ulcer larger than 0.5 cm, from 4 hospitals in central Mexico, were included. All were subjected to a complete medical history and upper GI endoscopy. Symptoms (epigastric pain, heartburn, regurgitation, nausea, vomiting) were graded 1 to 4 according to severity. Lansoprazole (one 30 mg capsule/day) was prescribed for 4 weeks in duodenal ulcer 8 weeks in gastric ulcer. Each patient was seen once a week at the office for compliance, symptom evaluation and side effects. A second endoscopy was performed at the end of the respective treatment period. Blood (CBC, chemistries) and urine tests were performed at the beginning and end of the study. **Results:** 23 men and 17 women were included. Mean age: 53.8 yr. (19-95). 11 gastric ulcers and 29 duodenal ulcers. 27 measured 0.6-1.5 cm; 6 ulcers measured 1.6-2.5 cm; 6 ulcers were larger than 2.5 cm. 8 patients were bleeding at admission and 4 had multiple ulcers. 2 patients were lost to follow up. Symptom grading: 18 patients had 10 points or less, 21 had more than 10 points, one bleeding patient was otherwise asymptomatic. After the first week of treatment, 42% were asymptomatic, after the 2nd. week, 75% were asymptomatic and 95% at the end of the study. The second endoscopy documented complete ulcer healing in 92% out of 37 remaining patients; further lansoprazole treatment healed 2 out of three unhealed ulcers. One patient underwent surgery for duodenal bulb stenosis. Side effects were reported by 2 patients. Treatment had to be discontinued in one patient because of headache. There was no effect of lansoprazole over the laboratory tests. **Con-**

El lansoprazol tuvo un rápido efecto para aliviar los síntomas en la mayoría de los pacientes y cicatrizó más del 90% de las úlceras gástricas y duodenales con mínimos efectos secundarios.

Palabras clave: Úlcera péptica, lansoprazol.

clusions: Lansoprazole was effective for prompt symptom relief in most patients and was able to heal more than 90% of gastric and duodenal ulcers with minimal side effects.

Key words: Peptic ulcer, lansoprazole.

INTRODUCCIÓN

El lansoprazol es el más reciente de los bloqueadores de la secreción gástrica de ácido introducido a la práctica médica en México. Su estructura química difiere de la del omeprazol en la presencia de un grupo trifluoroetoxi¹ (figura 1).

Su eficacia y seguridad han sido probadas en estudios en el extranjero, comparándose favorablemente con los bloqueadores de los receptores H₂ de la histamina² y siendo, cuando menos, equivalente al omeprazol.³ La frecuencia de efectos secundarios ha sido similar a la del placebo, ranitidina, famotidina y omeprazol.¹

El mexicano probablemente difiere en sus características clínicas y en la historia natural de la enfermedad péptica del paciente de los países donde se ha estudiado el lansoprazol, dado que su capacidad de secreción de ácido es menor.⁴ No se conoce si la patogenicidad del *Helicobacter pylori* mexicano es igual que en los países donde se ha investigado. Por ello, es necesario estudiar todo producto nuevo en nuestros pacientes ya que muchos gastroenterólogos creemos que la dosis de los medicamentos antiulcerosos podría ser menor en México con la misma frecuencia de cicatrización. Se han publicado dos estudios mexica-

nos del lansoprazol, con pocos pacientes, en forma de resumen.^{5,6}

En la mayor parte de los protocolos de investigación de medicamentos antiulcerosos, sólo se incluyen úlceras de menos de 2.5 cm de diámetro y sin complicaciones.⁵⁻⁹ Estas condiciones limitan la aplicabilidad de los resultados, aunque permiten que casi cualquier medicamento resulte efectivo. Los objetivos primarios de esta investigación fueron: Conocer la capacidad del lansoprazol para cicatrizar úlceras gástricas y duodenales en pacientes mexicanos a la dosis y por el tiempo recomendado en los estudios clínicos realizados en países industrializados,¹⁻³ conocer la rapidez de alivio de los síntomas y evaluar la frecuencia e importancia de los efectos colaterales. Como objetivo secundario se buscó correlacionar la edad, el sexo, el tamaño de la úlcera y las complicaciones con la respuesta al tratamiento.

MÉTODOS

Estudio prospectivo, abierto, en 40 pacientes consecutivos, de 4 hospitales del centro de México, con las siguientes características: Edad mínima, 18 años, comprobación endoscópica de úlcera de más de 0.5 cm de diámetro, sin necesidad de operación urgente, aceptación de cita semanal y estudio endoscópico final, método efectivo de anticoncepción o imposibilidad de embarazo, consentimiento informado por escrito ante testigo. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Estar recibiendo tratamiento con medicamentos antiulcerosos, antiinflamatorios no esteroideos u otros fármacos potencialmente ulcerogénicos; embarazo o lactancia; úlcera perforada, hemorragia intensa o estenosis pilórica; úlcera maligna; historia de resección gástrica, vagotomía o piloroplastia; insuficiencia hepática o renal; negativa a firmar el consentimiento o a someterse al segundo estudio endoscópico.

Protocolo: Diagnóstico endoscópico y medición del tamaño de la úlcera, colocando la pinza de biopsia abierta (0.5 cm) sobre la lesión (no se intentó estu-

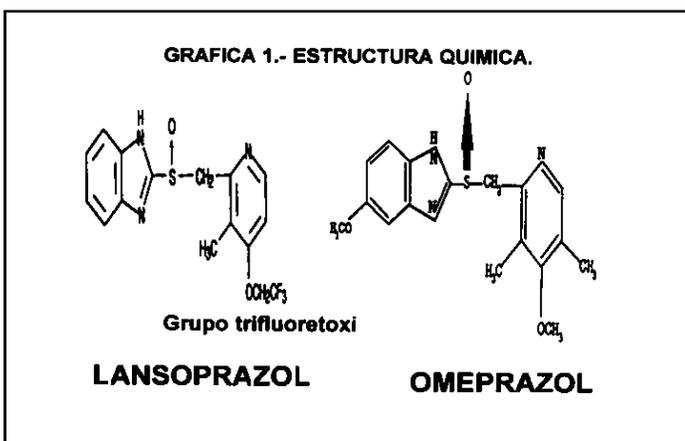


Figura 1. Estructura química.

diar la variabilidad intra ni interobservador). Consentimiento informado firmado. Historia clínica completa. Análisis de laboratorio: Citología hemática completa, albúmina, proteínas totales, urea, creatinina, sodio, potasio, fosfatasa alcalina, transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxaloacética, bilirrubina total, ácido úrico, glucosa, examen general de la orina. Se interrogaron los siguientes síntomas: Dolor epigástrico, náusea, vómito, pirosis, regurgitación. Calificación de los síntomas:

1. Ausente.
2. Infrecuente, no requiere tratamiento.
3. Diario, requiere medicación, no impide las actividades habituales.
4. Incapacitante. (Asintomático: 5; máximo: 20). Entrega de un frasco con 7 cápsulas de lansoprazol.

Cada semana hasta 4 en úlcera duodenal y 8 en gástrica: entrega del frasco vacío, calificación de los síntomas, interrogatorio intencionado sobre efectos secundarios.

Al terminar las 4 semanas en úlcera duodenal y 8 en gástrica: estudio endoscópico por el mismo endoscopista que practicó el inicial, medición de las lesiones residuales y repetición de todos los análisis de laboratorio.

Se utilizaron la prueba de la *ji* cuadrada o la exacta de Fisher para el análisis estadístico de las siguientes comparaciones: influencia de la edad, el sexo o el tamaño sobre la localización de la úlcera y la presencia de complicaciones. El tamaño inicial de la úlcera sobre la intensidad de los síntomas y sobre el tamaño postratamiento. El efecto del tratamiento sobre la calificación de los síntomas.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes

En las Figuras 2 y 3 se muestra la frecuencia por edad y sexo de las úlceras gástricas y duodenales. Más frecuente la duodenal en hombres y la gástrica en mujeres, pero sin significación estadística la diferencia. Ambas fueron más frecuentes en mayores de 40 años, hecho más notable en la úlcera gástrica.

Hubo 6 úlceras mayores de 2.5 cm (Figura 4); la mayor parte, gástricas. Las de menos de 1.5 cm fueron en su mayor parte duodenales; la diferencia es significativa. El 30% de las úlceras se presentó con hemorragia o fue múltiple (Figura 5). Hubo tendencia, sin

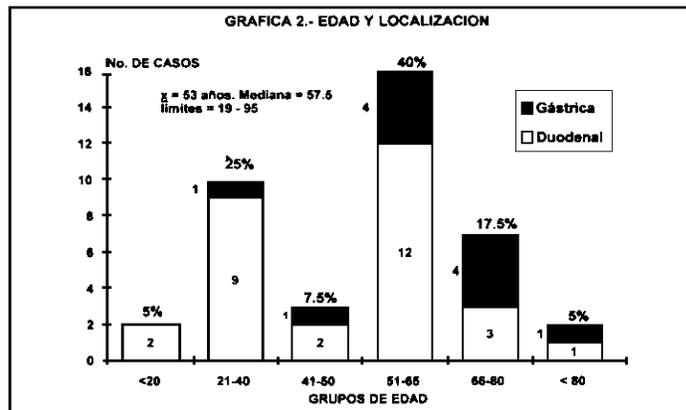


Figura 2. Edad y localización.

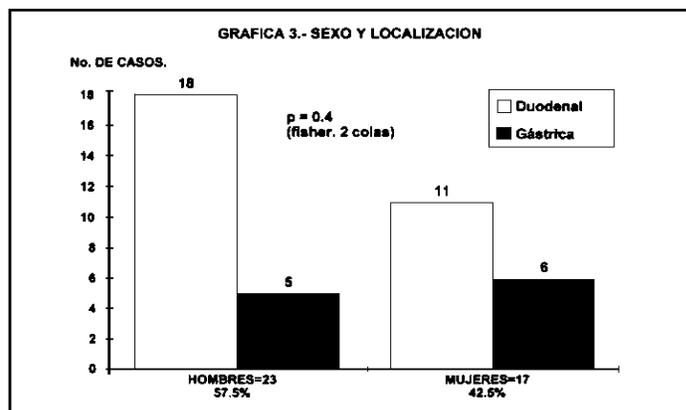


Figura 3. Sexo y localización.

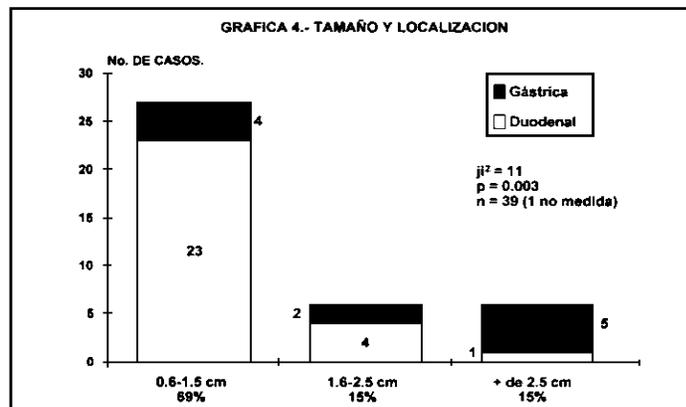


Figura 4. Tamaño y localización.

alcanzar significación estadística, a que estas características se presentaran más frecuentemente en las mayores de 2.5 cm y en pacientes de más de 40 años de edad. Un paciente con hemorragia no tenía ninguno de los síntomas que se usaron para la calificación; 21 tenían más de 10 puntos de intensidad de los síntomas. No hubo diferencia significativa entre el tamaño de las úlceras y la calificación de la intensidad de los síntomas

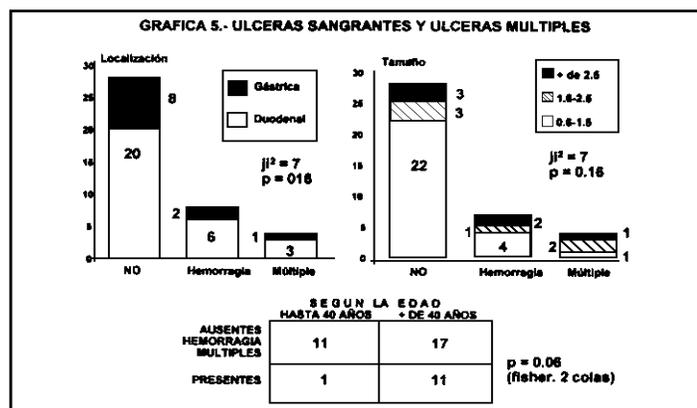


Figura 5. Úlceras sangrantes y úlceras múltiples.

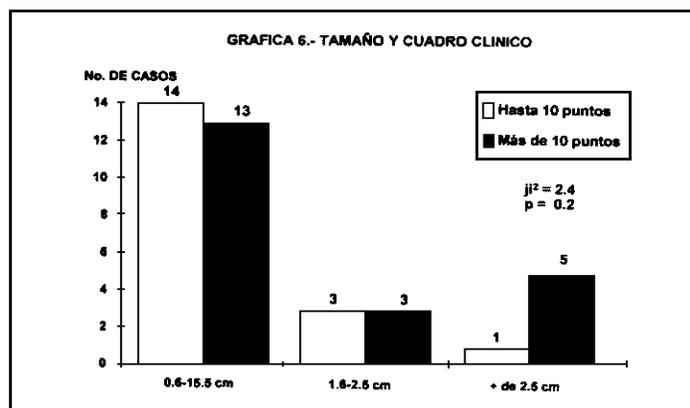


Figura 6. Tamaño y cuadro clínico.

(Figura 6), aunque 5 de 6 úlceras de más de 2.5 cm tenían más de 10 puntos de calificación.

2. Efectos del tratamiento

a) Faltantes y desertores: En un caso no se registró el tamaño inicial de la úlcera. Dos pacientes desertaron del estudio: Uno con úlcera duodenal no volvió a la 2a. semana y uno con úlcera gástrica completó el tratamiento, pero se negó a sujetarse al estudio endoscópico final. Una paciente con úlcera duodenal sufrió cefalea que obligó a suspender el tratamiento.

b) Cuadro clínico (Figura 7): Al completar la 1a. semana, 19 pacientes (42%) estaban asintomáticos y ninguno tenía más de 10 puntos de calificación. A la 2a. semana, 30 pacientes (75%) asintomáticos. Al completar el estudio, 35 (95%) lo estaban.

c) Cicatrización (Cuadro 1): 25 de 27 úlceras duodenales valorables y 9 de 10 gástricas, cicatrizaron en el tiempo marcado. Hubo una clara relación entre el tamaño de la úlcera y su desaparición al terminar el tratamiento: Todas las úlceras de menos de 1.6 cm habían cicatrizado; dos de las tres que no lo habían hecho, medían más de 2.5 cm.

Una úlcera gástrica de 5 cm medía 0.5 cm al final y cicatrizó con 1 mes más de tratamiento. Un paciente con 3 úlceras duodenales tenía 1 de 0.5 cm al final, la cual cicatrizó con 2 semanas más de lansoprazol. Una paciente con úlcera duodenal gigante presentó estenosis del ápex del bulbo a las 3 semanas y requirió intervención quirúrgica.

3. Efectos secundarios

Dos pacientes informaron algún síntoma atribuible al tratamiento: Una mujer con úlcera duodenal presentó

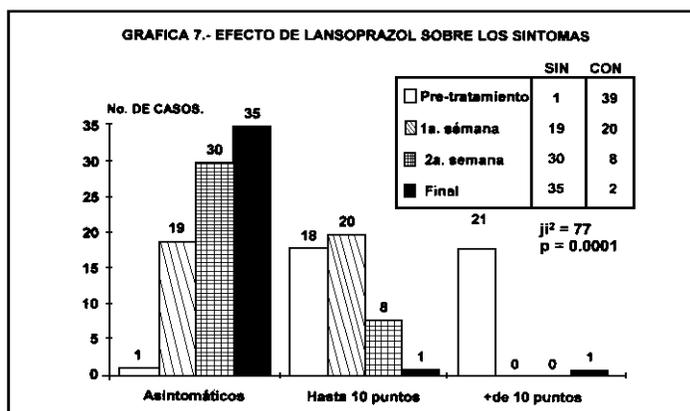


Figura 7. Efecto del lansoprazol sobre los síntomas.

cefalea intensa a la primera semana que cedió al suspender el medicamento. Un hombre con úlcera gástrica refirió sensación de sequedad en la boca durante las semanas 4 y 5. No se interrumpió el tratamiento y el síntoma desapareció espontáneamente.

Los estudios de laboratorio iniciales fueron normales, excepto los relacionados con otras enfermedades, como diabetes mellitus, o con la hemorragia. No hubo alteraciones de laboratorio en la evaluación final.

CUADRO 1
RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO Y LA CICATRIZACIÓN

Inicial	Final		
	Ausente	Hasta 0.5 cm	Más de 0.5 cm
0.6-1.5 cm	25	0	0
1.6-2.5 cm	5	1	0 $p < 0.001$
más de 2.5 cm	4	1	1
Total	34 92%	2 5%	1 3%

DISCUSIÓN

El lansoprazol es un derivado benzimidazólico relacionado en su estructura química y acción farmacológica con el omeprazol, aunque se diferencia de éste por la presencia de un grupo trifluoroetoxi (figura 1). En el medio ácido de los canalículos de la célula parietal es transformado en dos derivados sulfenamídicos, los cuales inactivan la ATPasa K^+ , H^+ al oxidar el grupo sulfhidrilo.¹ Tiene algunas diferencias con el omeprazol en sus efectos, en animales de experimentación, sobre la secreción de ácido y pepsina. Al igual que el omeprazol, eleva la gastrinemia, en particular en ratas.¹⁰ La hipergastrinemia en humanos hasta ahora no ha tenido repercusión clínica.¹¹ Su capacidad de cicatrizar úlceras gástricas y duodenales ha sido ampliamente estudiada en el extranjero, tanto en forma abierta como doblemente a ciegas comparado con placebo,¹² bloqueadores de los receptores H_2 ² y omeprazol.³ Su capacidad de cicatrizar úlceras gástricas en esos estudios va del 87 al 100% a las 8 semanas, a dosis de 30 mg en ayunas diariamente. En úlceras duodenales la cicatrización ha sido alrededor del 94% a la misma dosis, durante 4 semanas. Los síntomas desaparecieron en el 30 al 63% de los pacientes a la primera semana de tratamiento y del 90 al 100% a las 2 semanas.

La aparición de este producto en nuestro país obliga a ponerlo a prueba para conocer su eficacia y seguridad a las dosis usadas en estudios previos. Sólo se han publicado, en forma de resumen, dos estudios mexicanos. Córdova y colaboradores⁵ realizaron una comparación de lansoprazol con ranitidina en 10 pacientes con úlceras duodenales pequeñas (promedio: 7.3 mm), no complicadas, encontrando 80% de cicatrización a las 4 semanas. Cañedo y colaboradores⁶ estudiaron 14 pacientes con úlcera gástrica no complicada de menos de 2.5 cm y observaron cicatrización en 12 pacientes a las 6 semanas.

En este trabajo se incluyeron pacientes consecutivos, sin importar el tamaño o la presencia de hemorragia sin repercusión hemodinámica, con el objeto de acercarse lo más posible a la situación clínica habitual. Así, el 30% de las úlceras midió más de 1.5 cm y el 15% más de 2.5 cm (figura 4), además hubo 4 pacientes con úlceras múltiples y 8 con hemorragia.

En un estudio epidemiológico del INNSZ¹³ se presentó hemorragia en el 28% de las úlceras, de las cuales, el 36% fue gástrica, lo que hace a nuestra población similar (figura 5). La capacidad del lansoprazol para controlar los síntomas (figura 7) fue comparable a

la informada en el extranjero¹ a pesar del número mayor de úlceras grandes en nuestro estudio. En este sentido llama la atención que no hubo diferencia en la intensidad del cuadro clínico entre las úlceras de menos de 1.5 cm y las más grandes (figura 6). Una de las razones por las que en la mayor parte de los estudios de cicatrización de úlceras pépticas no se aceptan úlceras mayores de 2.5 cm, o no se menciona el tamaño en la publicación,⁵⁻⁹ la explica Soll en su análisis sobre la clínica de este síndrome:¹⁴ Las úlceras de más de 2 cm son más frecuentes en mayores de 50 años, más frecuentemente gástricas, se complican más con hemorragia y estenosis y cicatrizan más lentamente. En nuestros pacientes fueron más grandes las úlceras gástricas que las duodenales (figura 4) y la edad mayor de 40 años tuvo tendencia a alcanzar significación estadística ($p=0.06$) en la hemorragia o úlceras múltiples (figura 5). En cambio, ni la edad ni el sexo del paciente tuvieron relación con la localización gástrica o duodenal (figuras 2 y 3). En el cuadro 1 se aprecia que todas las úlceras de menos de 1.6 cm cicatrizaron en el periodo respectivo. Dos de 6 que medían inicialmente más de 2.5 cm, no cicatrizaron al terminar el estudio, lo cual da un porcentaje de cicatrización similar al de los estudios extranjeros a pesar del número de úlceras grandes, múltiples y hemorrágicas.

Se presentaron efectos secundarios en 1,217 de 4,794 voluntarios de 89 estudios de Europa, EE.UU. y Japón,¹ con notables diferencias entre los países. La cefalea fue el síntoma más frecuente (4.7%), seguida por diarrea (3.2%) y dolor abdominal (2.2%). En el estudio de Cañedo y cols.⁶ 6 pacientes presentaron síntomas, pero los autores consideraron que no eran debidos al lansoprazol, porque desaparecieron a pesar de continuar administrándolo. Córdova y cols.⁵ mencionan cefalea y diarrea en dos de 10 pacientes. De nuestros 40 pacientes sólo uno presentó un síntoma atribuible al producto: cefalea que obligó a suspender el tratamiento, desapareciendo a los pocos días. Al igual que en los estudios previos, los análisis de laboratorio no se afectaron con el lansoprazol.

El estadounidense¹⁵ produce más ácido gástrico que el mexicano:⁴ En voluntarios sanos la secreción basal es del doble y la postestímulo del triple. Este fenómeno se conserva en los pacientes ulcerosos, aunque en ellos, la media de la secreción basal (cuando menos en el estudio de Villalobos) no es diferente a la informada en los EE.UU. Postestímulo, en cambio, la secreción es del doble en EE.UU. Por ello, y por la excelente respuesta clínica a la dosis de 30 mg de

lansoprazol en la población estudiada por nosotros, debe ponerse a prueba una dosis de 15 mg, que tendría probablemente una eficacia similar y seguramente la mitad del costo.

Esta investigación se realizó con el patrocinio de Laboratorios Hormona. La conducción del estudio y el informe de los resultados son responsabilidad exclusiva de los autores.

REFERENCIAS

1. Spencer CM, Faulds D: Lansoprazole: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 404-30.
2. Hawkey CJ, Long RG, Bardhan KD y cols: Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut* 1993; 34: 1458-62.
3. Petite JP, Slama JL, Licht H y cols: Lansoprazole and omeprazole in the treatment of duodenal ulcer: A multicentric double-blind comparative trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 334-40.
4. Villalobos JJ: Valoración y estudio de la secreción gástrica. En Villalobos JJ: *Gastroenterología*, 4a. ed. p. 576-581. Méndez Editores, México, DF, 1993.
5. Córdova VJA, Ruiz JMC, Ramírez BEJ: Tratamiento de la úlcera duodenal no complicada: Estudio comparativo entre ranitidina y lansoprazol. *Rev Gastroenterol Mex* 1994; 59 (4 supl): 34S. (Resumen).
6. Cañedo S, Angulo P, Morán MA, Kershenobich D: Estudio clínico abierto para evaluar la eficacia y seguridad de lansoprazol en el tratamiento de la úlcera gástrica. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60(3 supl): 58S. (Resumen).
7. Bernal SF, Barinagarrementería AR, Barrera RL y cols: Tratamiento de la úlcera gástrica con famotidina (estudio multicéntrico). *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 7-12.
8. Bernal SF, Barinagarrementería AR, Barrera RL y cols: Tratamiento de la úlcera duodenal con famotidina (estudio multicéntrico). *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 57: 13-18.
9. Moctezuma UM, Gutiérrez RL, Velázquez F, Santiago HP: El omeprazol. Su eficacia y seguridad a corto y mediano plazo. *Rev Gastroenterol Mex* 1994; 59(4 supl): 57S. (Resumen).
10. Lee H, Hakanson R, Karlsson A y cols: Lansoprazole and omeprazole have similar effects on plasma gastrin levels, enterochromaffin-like cells, gastrin cells and somatostatin cells in the rat stomach. *Digestion* 1992; 51: 125-32.
11. Rubin W, Mackay R, Jennings D y cols: Electron microscopy of gastric oxyntic endocrine cells in patients treated with lansoprazole for eight weeks. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1276. (Resumen).
12. Avner DL, Movva R, Nelson KJ, McFarland M, Berry W, Erling W: Comparison of once daily doses of Lansoprazole (15, 30, and 60 mg) and placebo in patients with gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1289-94.
13. García GP, Martí IE, Villalobos JJ: Epidemiología de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1981; 33: 165-168.
14. Soll AH: Gastric, duodenal and stress ulcer. En Sleisenger, Fordtran: *Gastrointestinal Disease*, 5a. ed. p. 580-679. WB Saunders Co., Philadelphia, 1993.
15. Klein KB: Gastric secretory testing. En Drossman: *Manual of Gastroenterologic Procedures*, 2a. ed. p. 59. Raven Press, New York, 1987.