PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 13-2022

SUCRALFATO 1G/5ML SUSPENSIÓN

TRATAMIENTO ÚLCERA ESOFÁGICA O DUODENAL

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, febrero del 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Sucralfato 1g/5mL suspensión para el tratamiento de la úlcera esofágica o duodenal. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 13-2022. Lima, Febrero de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES **3**

II. DATOS DE LA SOLICITUD **3**

III. DATOS DEL MEDICAMENTO **3**

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN **3**

a. PREGUNTA CLÍNICA *3*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *4*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA **4**

a. Epidemiología *4*

b. Características generales *5*

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR **5**

VII. TRATAMIENTO **6**

a. SUMARIOS *6*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *9*

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA *12*

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD **12**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS *12*

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO *13*

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD **17**

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO **19**

XI. ESTATUS REGULATORIO **20**

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS **21**

XIII. CONCLUSIONES **22**

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social del Perú (EsSalud) y el Hospital María Auxiliadora solicita la inclusión del medicamento Sucralfato 1g/5 mL suspensión para el tratamiento de úlcera esofágica o duodenal.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sucralfato 1g/5 mL
Institución que lo solicita	Seguro Social de Salud – Essalud Hospital María Auxiliadora
Indicación específica:	Tratamiento de úlcera esofágica o duodenal
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sucralfato
Formulación propuesta para revisión	Sucralfato 1g/5mL
Verificación de Registro Sanitario (RS)[1]:	20 registros sanitarios
Alternativas de PNUME[2]	Hidróxido de aluminio + Hidróxido de magnesio Ranitidina Omeprazol

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes diagnosticados con ulcera esofágica y duodenal será más efectiva el Sucralfato que los otros antiulcerosos?

P	Pacientes diagnosticados con ulcera esofágica o duodenal
I	Sucralfato
C	Hidróxido de aluminio + Hidróxido de magnesio Ranitidina Omeprazol
O	Curación de úlceras Recidivas de úlceras Sangrado Perforación Eventos adversos Mortalidad

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2022
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso febrero 2022.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, ObservatorioPeruano de ProductosFarmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta febrero 2022.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. Anexo N°1

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

Las estimaciones precisas requieren estudios endoscópicos porque los síntomas son indicadores insensibles e inespecíficos de úlcera péptica. Una revisión sistemática de la literatura informó una incidencia anual de 0,10% a 0,19% para la enfermedad de úlcera péptica diagnosticada por un médico y una prevalencia anual de 0,12% a 1,50%. La prevalencia de la úlcera gástrica varía significativamente en todo el mundo; 4,1 % en Suecia y 6,1 % en China[4].
La epidemiología de la úlcera péptica refleja en gran medida a los dos principales factores etiológicos, la infección por Helicobacter pylori y el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En el mundo desarrollado, la incidencia de H. pylori ha disminuido lentamente durante los últimos 50 años y el uso de AINE ha aumentado. La mayoría de los estudios informan que la prevalencia de las úlceras pépticas está disminuyendo con el

[3]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[4] Enfermedad ulcerosa péptica. Disponible en URL: http://es.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/80/treatment/step-by-step.html. Ultimo acceso 10/02/2022

tiempo[5]. La prevalencia de infección por HP a nivel global es estimada en alrededor de 50% de la población, en el Perú, esta cifra llega al 45.5%[6]

b. Características generales

La úlcera péptica es un defecto en la pared gástrica o duodenal que se extiende a través de la mucosa muscular hacia las capas más profundas de la pared. El tratamiento de los pacientes con úlcera péptica se basa en la etiología, las características de la úlcera y la evolución natural prevista. Las úlceras pépticas resultan de un desequilibrio entre los factores que promueven el daño de la mucosa (ácido gástrico, pepsina, infección *por Helicobacter pylori*, uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y los mecanismos que promueven la defensa gastroduodenal (prostaglandinas, moco, bicarbonato, flujo sanguíneo de la mucosa)[7]. El tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica recurrente y refractaria, las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad ulcerosa péptica y las manifestaciones clínicas, el diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica se tratan por separado[8]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

Sucralfato
Grupo farmacoterapéutico: tracto alimentario y metabolismo, código ATC: A02B X02

El Sucralfato, un disacárido sulfatado aniónico, es un inhibidor de la pepsina y un agente antiulceroso que se une a la superficie de las úlceras, formando una barrera protectora[9].

FARMACOCINÉTICA:
El sucralfato se absorbe mínimamente del tracto gastrointestinal. Las pequeñas cantidades que se absorben se excretan principalmente en la orina. La absorción del aluminio del sucralfato puede aumentar en pacientes en diálisis o con disfunción renal[10].Dado que el sucralfato ejerce sus efectos terapéuticos directamente en el sitio de la úlcera, la duración de la acción depende del tiempo que el fármaco esté en contacto con este sitio. La adhesividad viscosa del fármaco, la reacción lenta con el ácido y la gran afinidad por la mucosa dañada contribuyen a su acción prolongada. Se ha demostrado que se une al sitio de la úlcera hasta 6 horas después de la administración oral, y el 30 % de la dosis se retiene en el tracto GI durante al menos 3 horas. No se ha determinado la distribución de sucralfato en los tejidos y fluidos del cuerpo humano después de la absorción sistémica[11].

MECANISMOS DE ACCIÓN[12]

La acción de sucralfato no es sistémica ya que la droga se absorbe mínimamente en el tracto gastrointestinal. Las pequeñas cantidades que se absorben se excretan principalmente en

[5] Enfermedad ulcerosa péptica. Disponible en URL: http://es.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/80/treatment/step-by-step.html. Ultimo acceso 10/02/2022
[6] Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de la Infección por Helicobacter pylori en Enfermedades Gastroduodenales: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2020
[7] Nimish B Vakil .Peptic ulcer disease: Management. UpToDate®. URL disponible en: http://www.uptodate.com/. Fecha de acceso : febrero 2022.
[8] Nimish B Vakil .Peptic ulcer disease: Management. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/. Fecha de acceso : febrero 2022.
[9] Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: https://online.lexi.com
[10] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom (MHRA). Sucralfate (ANTEPSIN®) [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022].URL disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1493356898628.pdf
[11] Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: https://online.lexi.com
[12] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom (MHRA). Sucralfate (ANTEPSIN®) [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022].URL disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1493356898628.pdf

la orina. El sucralfato ejerce un efecto citoprotector general al prevenir la lesión de la mucosa gastrointestinal.

Los estudios en humanos y modelos animales muestran que el sucralfato forma un complejo con el exudado proteináceo en el sitio de la úlcera. Esta propiedad permite al sucralfato formar una barrera protectora sobre la lesión de la úlcera que brinda protección sostenida contra la penetración y acción del ácido gástrico, la pepsina y la bilis. Los estudios tanto en humanos como en animales demuestran que el sucralfato protege la mucosa del estómago contras diversos irritantes como el alcohol, el ácido acetilsalicílico y el sodio taurocolato. El sucralfato también inhibe directamente la actividad de la pepsina y absorbe las sales biliares. Tiene débil actividad antiácida. No altera el tiempo de vaciamiento gástrico, ni la función normal digestiva. El sucralfato no tiene efecto farmacológico demostrado en el sistema cardiovascular o el sistema nervioso central.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED[13]
Dynamed en la enfermedad por úlcera péptica señala:

- En la úlcera péptica no complicada en pacientes que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida la aspirina.
  - suspender el uso de AINE o aspirina si es posible
  - ofrecer terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP)
    - para la úlcera duodenal, ofrecer IBP durante 4-6 semanas
    - para úlcera gástrica, ofrecer IBP durante 6-8 semanas
- usar la erradicación de *Helicobacter pylori* para tratar las úlceras positivas para *H. pylori (incluidas las que también están asociadas con el uso concomitante de AINE)*
  - en pacientes con úlcera gástrica, IBP adicional durante 3 semanas después de la terapia de erradicación de *H. pylori* aumenta la probabilidad de curación de la úlcera gástrica **Nivel DynaMed3**
- **Terapia de mantenimiento con IBP**
  - considere la terapia de mantenimiento con IBP después de la cicatrización de la úlcera en pacientes con alto riesgo de recurrencia o complicaciones, como aquellos que continúan tomando AINE o aspirina
  - el uso de IBP a largo plazo puede estar asociado con un mayor riesgo de infección (incluyendo *Clostridium difficile*) y deficiencias de micronutrientes
- Los IBP parecen aumentar la cicatrización de las úlceras pépticas independientemente de su ubicación y pueden ser más efectivos que los antagonistas de los receptores de histamina-2 **Nivel DynaMed2**
- La terapia con IBP se usa como parte de la terapia de erradicación de *H. pylori* para las úlceras positivas para *Helicobacter pylori* 2
  - para la úlcera duodenal, ofrecer IBP durante 4-6 semanas
  - para úlcera gástrica, ofrecer IBP durante 6-8 semanas

- Los IBP parecen prevenir las úlceras recurrentes. **Nivel DynaMed2**
- Los H2RA parecen promover la curación de las úlceras pépticas, pero parecen menos efectivos que los IBP **Nivel DynaMed**

[13] Peptic Ulcere Disease. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: http://dynamed.ebscohost.com.

UPTODATE

UpToDate[14] en el tratamiento de la úlcera péptica señala:

Úlcera no complicada: en pacientes con úlceras no complicadas, la administración de IBP (p. ej., omeprazol 20 mg dos veces al día) durante 14 días, junto con el régimen de antibióticos para tratar H. pylori, suele ser adecuada para inducir la curación. No se necesita terapia antisecretora adicional en ausencia de síntomas persistentes o recurrentes después de la terapia u otras indicaciones para la terapia antisecretora de mantenimiento

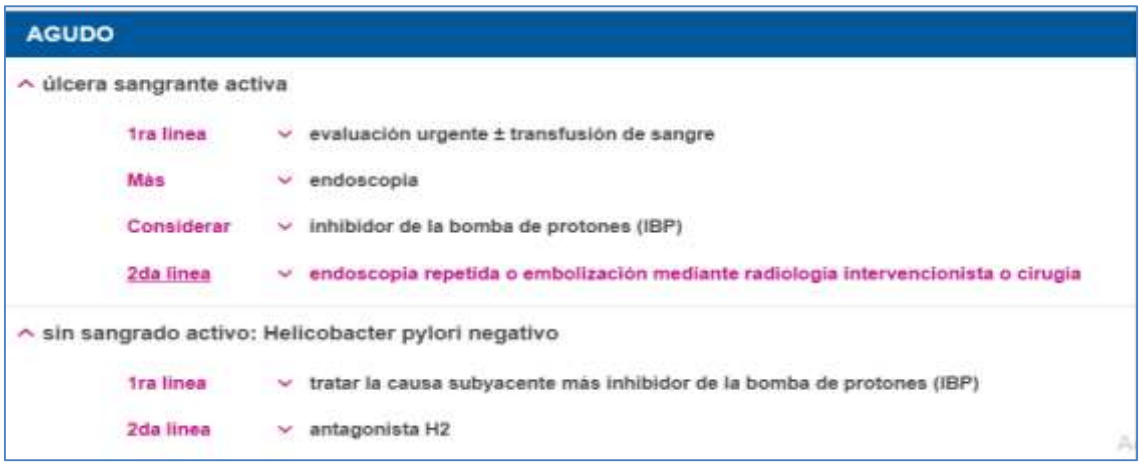
Úlcera complicada: todos los pacientes con úlceras pépticas complicadas (úlceras con sangrado, perforación, penetración u obstrucción de la salida gástrica) deben recibir inicialmente terapia supresora de ácido con un IBP intravenoso. La duración del tratamiento depende de la ubicación y la causa de la úlcera, pero normalmente es de 4 a 12 semanas en total.
En pacientes con úlceras duodenales complicadas, sugerimos tratamiento antisecretor durante cuatro a ocho semanas. En pacientes con úlceras gástricas complicadas, sugerimos terapia antisecretora por una duración total de 8 a 12 semanas. En pacientes con úlceras gástricas, descontinúen la terapia antisecretora solo después de que se haya confirmado la cicatrización de la úlcera mediante endoscopia digestiva alta.

Úlcera inducida por AINE: los pacientes con úlceras asociadas a AINE deben tratarse con un IBP (p. ej., 20 a 40 mg de omeprazol al día) durante cuatro a ocho semanas según el tamaño de la úlcera. En pacientes con úlceras pépticas que necesitan seguir tomando AINE o aspirina, la terapia antisecretora de mantenimiento con un IBP (p. ej., omeprazol 20 mg al día) puede reducir el riesgo de complicaciones o recurrencia de la úlcera.

Sin h. pylori, úlcera sin AINE : en pacientes con úlceras negativas para *H. pylori* que no están asociadas con el uso de AINE, sugerimos una terapia inicial con IBP durante cuatro semanas para úlceras duodenales no complicadas y ocho semanas para una úlcera gástrica o cualquier úlcera complicada antes de repetirla.

BESTPRACTICE[15]

Bestpractice en el tratamiento de úlcera Péptica señala lo siguiente:



AGUDO	
úlcera sangrante activa	
1ra linea	evaluación urgente ± transfusión de sangre
Más	endoscopia
Considerar	inhibidor de la bomba de protones (IBP)
2da linea	endoscopia repetida o embolización mediante radiología intervencionista o cirugía
sin sangrado activo: Helicobacter pylori negativo	
1ra linea	tratar la causa subyacente más inhibidor de la bomba de protones (IBP)
2da linea	antagonista H2

[14] Nimish B Vakil .Peptic ulcer disease: Management. UpToDate®. URL disponible en: http://www.uptodate.com/. Fecha de acceso: febrero 2022.
[15] Enfermedad ulcerosa péptica. Disponible en URL: http://es.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/80/treatment/step-by-step.html. Ultimo acceso 10/02/2022

Más	Terapia de erradicación de H pylori
2da linea	régimen alternativo de erradicación de H pylori
3ra linea	derivación al servicio de especialistas

sin uso a largo plazo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o aspirina en dosis bajas

1ra linea	Terapia de erradicación de H pylori
2da linea	régimen alternativo de erradicación de H pylori
3ra linea	derivación al servicio de especialistas

con el uso a largo plazo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o aspirina en dosis bajas

1ra linea — terapia de curación de úlceras

Si un paciente que es positivo para *H pylori* ha estado tomando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) a largo plazo:

- Suspender AINE, si es posible y apropiado
- Sopesar los beneficios frente a los riesgos de reducir o suspender cualquier otro fármaco potencial que provoque úlceras, incluida la aspirina. Busque el consejo de un especialista/superior si se está tomando aspirina en dosis bajas para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, ya que es posible que los beneficios de continuar tengan prioridad.
- **Primero** ofrezca terapia de curación de úlceras con una dosis completa de inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonista H2 durante 8 semanas, y luego ofrezca terapia de erradicación de *H. pylori después*.

American Hospital Formulary Service® Drug Information (AHFS DI) [16]
La AHFS, señala lo siguiente:

Úlcera duodenal

Terapia aguda El sucralfato se usa en el tratamiento a corto plazo (hasta 8 semanas) de la úlcera duodenal. Los antiácidos pueden usarse como complemento de la terapia con sucralfato para aliviar el dolor.

Un estudio controlado que comparó 8 semanas de terapia oral con 4 g de sucralfato al día con 8 comprimidos de antiácido de hidróxido de aluminio y trisilicato de magnesio al día (potencia desconocida), el 93 % de las úlceras duodenales tratadas con sucralfato y el 31 % de las tratadas con antiácido se curaron. La evidencia clínica y epidemiológica actual respalda una fuerte asociación entre la infección gástrica por Helicobacter pylori y la patogenia de las úlceras duodenales y gástricas; La infección por H. pylori a largo plazo también se ha implicado como un factor de riesgo para el cáncer gástrico. La terapia antiulcerosa convencional con antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato y/o antiácidos, curan las úlceras, pero por lo general es ineficaz para erradicar H. pylori y dicha terapia se asocia con una alta tasa de recurrencia de la úlcera (p. ej., 60– 100% por año). El Colegio Americano de Gastroenterología (sus siglas en inglés ACG), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la mayoría de los médicos actualmente recomiendan que todos los pacientes con úlcera duodenal o gástrica inicial o recurrente e infección documentada por H. pylori reciban terapia antiinfecciosa para el tratamiento de la infección.

La evidencia actual sugiere que la inclusión de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol) en los regímenes contra H. pylori que contienen 2 antiinfecciosos

[16] Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: https://online.lexi.com

que mejora la eficacia. Por lo tanto, el ACG y muchos médicos recomiendan actualmente 1 semana de terapia con un inhibidor de la bomba de protones y 2 agentes antiinfecciosos (generalmente claritromicina y amoxicilina o metronidazol), o un régimen de 3 fármacos a base de bismuto (p. ej., bismuto -metronidazol-tetraciclina) concomitantemente con un inhibidor de la bomba de protones, para el tratamiento de la infección por H. pylori.

Terapia de mantenimiento

El sucralfato se usa en dosis reducidas como terapia de mantenimiento después de la cicatrización de la úlcera duodenal activa para reducir la recurrencia de la úlcera. En estudios controlados con placebo, las tasas de recurrencia de la úlcera duodenal (evidenciada por examen endoscópico) a los 4 meses, 6 meses, 8 meses y 1 año fueron 8–42, 19–33 y 27–42 %, respectivamente, con 1 g de sucralfato dos veces al día versus 38 a 63, 50 a 69 y 65 a 81%, respectivamente, con placebo.

Úlcera gástrica

El sucralfato se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con úlcera gástrica, pero no se ha establecido su eficacia en esta afección. En un número limitado de pacientes en estudios controlados, el sucralfato fue más efectivo que el placebo para curar la úlcera gástrica. El sucralfato también alivió el dolor relacionado con la úlcera más rápido que el placebo en pacientes con úlcera gástrica. Según los datos preliminares, parecía que la administración de mantenimiento de sucralfato no afectaba la tasa de recurrencia de la úlcera gástrica; sin embargo, en un número limitado de estudios controlados con placebo en pacientes con úlcera gástrica curada de duración de un año, la administración diaria de mantenimiento de 2 a 3 dosis de sucralfato redujo la tasa de recurrencia de la úlcera gástrica.

En un estudio mal diseñado que comparó sucralfato y un antiácido líquido de hidróxido de aluminio en pacientes con úlcera gástrica, se informó que la cicatrización en pacientes tratados con sucralfato fue más rápida que en pacientes tratados con hidróxido de aluminio; sin embargo, los pacientes de este estudio usaron solo 20 ml de un antiácido de hidróxido de aluminio (concentración desconocida) 3 veces al día.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

EUROPA (2018)[17]

NICE 2014[18], en lo que respecta a *"Intervenciones para la enfermedad de úlcera péptica"*, señala lo siguiente:

- Ofrecer terapia de erradicación de *H. pylori* a personas que dieron positivo para *H. pylori* y que tienen úlcera péptica.
- Para las personas que usan AINEs con úlcera péptica diagnosticada, suspender el uso de AINEs. Ofrezca dosis completas de IBP o terapia con antogonita de receptores H2 (ARH 2) durante 8 semanas y, si *H. pylori* está presente, posteriormente ofrezca la terapia de erradicación.

[17] European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation of Medical Mycology/European Respiratory Society (ESCMID/ECMM/ERS) guideline on diagnosis and management of *Aspergillus* diseases can be found in Clin Microbiol Infect 2018 May;24 Suppl 1:e1
[18] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline on Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Can be found at NICE 2014 Sep: CG184 PDF or at National Guideline Clearinghouse 2015 Mar 2:48563

- Ofrecer dosis completas de IBP o terapia con ARH2 durante 4 a 8 semanas a personas que dieron negativo para *H. pylori* que no toman AINEs.

The Japanese Society of Gastroenterology (2020)[19], establece lo siguiente:

En 2009, la Sociedad Japonesa de Gastroenterología (JSGE) desarrolló la guía de práctica clínica basada en evidencia para la enfermedad de úlcera péptica. La guía se desarrolló utilizando la Evaluación de Calificación de Recomendaciones, Desarrollo y el Sistema de Evaluación (GRADE). La calidad de la evidencia se calificó como A (alta), B (moderada), C (baja) y D (muy baja). La fuerza de una recomendación se indicó como "1" (recomendación fuerte) o "2" (recomendación débil). El consenso se definió previamente como el 70% o más de los votos de acuerdo. La infección por *H. pylori* como el uso de AINEs habían sido consideradas las dos causas principales de úlcera péptica.

Terapia de erradicación

Las preguntas relacionadas con la evaluación presente son las siguientes:

¿Qué tipo de régimen debemos seleccionar para la terapia de erradicación de *H. pylori de primera línea?*

Cuando se usan IBP, se sugiere la terapia secuencial y la terapia cuádruple concomitante debido a la alta tasa de erradicación en la terapia de primera línea en comparación con la terapia triple (no cubierta por el sistema de seguro japonés).

Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

¿Qué régimen debemos seleccionar para la terapia de erradicación de *H. pylori de segunda línea?*

Se recomienda la terapia triple con IBP/(vonoprazan)VPZ, amoxicilina y metronidazol.

Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

¿Es necesario el tratamiento de mantenimiento para la recurrencia de la úlcera péptica después de la erradicación exitosa de *H. pylori?*

- Cuando la causa de la recurrencia de la úlcera péptica no está clara, se sugiere un tratamiento de mantenimiento a largo plazo con IBP o ARH $_2$.

  Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia D.

Terapia sin erradicación

¿Cuál es el fármaco de primera línea para el tratamiento inicial sin erradicación de las úlceras gástricas?

- Se recomiendan IBP o potasio- bloqueador de ácido (P-CAB).

  Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

- Si no se pueden prescribir IBP y P-CAB, se recomiendan los ARH $_2$.

[19] Kamada, T., Satoh, K., Itoh, T., Ito, M., Iwamoto, J., Okimoto, T., Kanno, T., Sugimoto, M., Chiba, T., Nomura, S., Mieda, M., Hiraishi, H., Yoshino, J., Takagi, A., Watanabe, S. y Koike, K. (2021). Pautas de práctica clínica basadas en evidencia para la enfermedad de úlcera péptica 2020. *Journal of gastroenterology* , *56* (4), 303–322. https://doi.org/10.1007/s00535-021-01769-0

Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

- Si no se pueden prescribir IBP y P-CAB, se sugiere pirenzepina, sucralfato y misoprostol.

  Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

- Si no se pueden prescribir los medicamentos anteriores, se sugieren agentes protectores de la mucosa gástrica (excepto sucralfato y misoprostol).

  Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

Comentario: Recomendamos IBP o bloqueadores ácido competitivo con potasio (P-CAB) debido a que la tasa demostrada de cicatrización de úlceras de los IBP es significativamente más alta que la de los ARH_2. Cuando no se pueden prescribir IBP y P-CAB, se recomiendan los ARH_2. No se informaron diferencias significativas en las tasas de cicatrización de úlceras entre los ARH_2. Además, se sugieren pirenzepina, sucralfato y misoprostol ya que sus tasas de curación de úlceras son equivalentes a las de los ARH_2.

¿Cuáles el fármaco de primera línea para el tratamiento inicial sin erradicación de la úlcera duodenal?

- Se recomiendan IBP o P-CAB.

  Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

- Si no se pueden prescribir IBP y P-CAB, se recomiendan los ARH_2.

  Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

- Si no se pueden prescribir IBP y P-CAB, sugieren pirenzepina, sucralfato y misoprostol.

  Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

  Comentario: Recomendamos IBP o P-CAB ya que la tasa de curación de úlceras de los IBP es significativamente más alta que la de los ARH_2. Cuando no se pueden prescribir IBP, se recomiendan los ARH_2.

Úlcera inducida de fármacos

¿Cómo se deben tratar las úlceras inducidas por AINE?

- Se deben suspender los AINEs y se recomienda la administración de fármacos antiulcerosos.

  Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

- Si no se pueden suspender los AINEs, se recomienda la administración de IBP como tratamiento de primera línea.

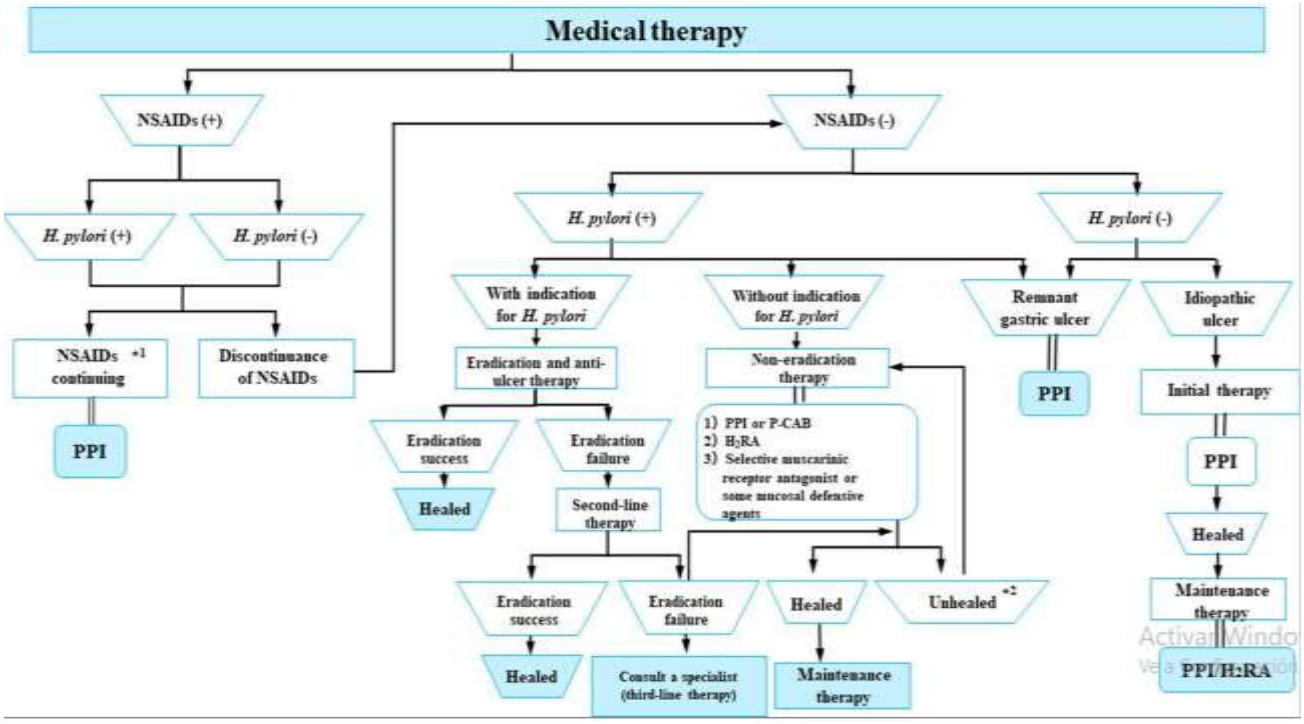
  Recomendación: fuerte, 100% de acuerdo, nivel de evidencia A.

¿Cómo se debe prevenir la recurrencia en pacientes con antecedentes de úlceras o úlceras sangrantes que inician tratamiento con AINEs?

- Se recomiendan los IBP y se sugiere VPZ para prevenir las úlceras inducidas por AINEs en pacientes con antecedentes de úlceras.

Recomendación: débil, 100% de acuerdo, nivel de evidencia B.

Terapia medica de la úlcera péptica



c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Se ha realizado búsqueda en las referencias mencionadas al inicio del documento, no encontrándose alguna evaluación de tecnología sanitaria.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

No se encontró ningún ensayo clínico que compare sucralfato con hidróxido de aluminio y magnesio. Con respecto a la comparación de sucralfato con ranitidina y omeprazol se encontró un metaanálisis y 6 estudios con poca población comprendida entre los años 1988 -1998.

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Di Mario, F (1996)[20]

Di Mario, F realizaron un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de definir la terapia "estándar de oro" de la úlcera gástrica activa.

Se incluyeron todos los ensayos clínicos a simple o doble ciego en el tratamiento a corto plazo de la úlcera gástrica. Todos los artículos publicados durante el período 1977-1994 fueron revisados. El meta-análisis se realizó con modelos de efectos fijos y aleatorios; los resultados se mostraron usando el diagrama radial de Galbraith. Cuarenta y ocho artículos

[20] Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S. Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials. Dig Dis Sci. 1996 Jun;41(6):1108-31.

que comprenden 52 estudios fueron evaluados. Cimetidina, ranitidina y famotidina demostraron ser significativamente mejores que el placebo [odds ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) a las cuatro a seis semanas fueron: 2.67 (2.03-3.52), 3.94 (2.28-6.80), 1.76 (1.08-2.88), respectivamente]. La Cimetidina y ranitidina tuvieron resultados comparables con los bloqueadores H2 más nuevos [OR (IC 95%) a las cuatro semanas: 1.16 (0.91-1.47), 1.11 (0.80-1.55), respectivamente]. Los bloqueadores H2 demostraron ser comparables con el sucralfato [OR (IC 95%) a las ocho semanas: 0.81 (0.37-1.79)] o bismuto [OR (IC 95%) a las cuatro a seis semanas: 0.67 (0.37-1.20)]. El omeprazol es más efectivo que los bloqueadores H2 [OR (IC 95%) a las cuatro semanas: 2.00 (1.57-2.55)].

Los autores concluyeron que los bloqueadores H2 son preferibles a un placebo o sucralfato para el tratamiento de úlceras gástricas a corto plazo; los bloqueadores H2 nuevos no tienen ventajas significativas sobre los tipos anteriores. El omeprazol puede considerarse como el "estándar de oro" para el tratamiento de la úlcera gástrica activa.

El meta-análisis establece como estándar de oro para el tratamiento de ulcera gástrica al omeprazol, seguido de los bloqueadores H2 comparando con el placebo o sucralfato.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Hui et al. (1992)[21],

Hui et al., realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado para comparar la eficacia de siete formas de tratamiento de mantenimiento de la úlcera duodenal, incluido un régimen de antiácidos a la hora de la comida. Aleatorizaron 785 pacientes con úlcera duodenal cicatrizada para recibir: (1) ningún tratamiento; (2) antiácidos a la hora de comer con una capacidad neutralizante de ácido de 80mmol/día; (3) un antidepresivo, trimipramina 25mg; (4) un anticolinérgico, pirenzepina 50mg; (5) cimetidina 200mg; (6) cimetidina 400mg; (7) ranitidina 150mg; o (8) sucralfato 1g dos veces al día. La sintomatología y los efectos secundarios se evaluaron cada 2 meses y la endoscopia se realizó cada 4 meses hasta 1 año.

Los pacientes fueron comparables en la mayoría de las características clínicas antes del ingreso del estudio. Los porcentajes acumulados de pacientes con recaída de úlceras a los 12 meses mediante análisis de tabla de vida fueron 61% sin tratamiento, 38% con antiácidos durante las comidas, 60% con trimipramina, 52% con pirenzepina, 46% con cimetidina 200mg, 44% con cimetidina 400mg, 30% con ranitidina 150mg y 40% con sucralfato. La cimetidina 400mg, antiácidos, ranitidina 150mg y sucralfato fueron significativamente mejores que ningún tratamiento y las otras formas de tratamiento. La ranitidina fue significativamente mejor que los antiácidos, la cimetidina y el sucralfato en la prevención de la recaída ulcerosa duodenal documentada endoscópicamente mediante comparación múltiple a los 12 meses, pero no mediante el análisis de tablas de vida ni cuando se compararon recaídas sintomáticas. No se detectaron diferencias significativas entre los antiácidos, la cimetidina y el sucralfato. No se presentaron efectos secundarios importantes con las siete formas de tratamiento, pero los que recibieron antiácidos tuvieron la mayor incidencia de eventos adversos menores (26%).

Este estudio sugirió que los antiácidos a la hora de comer son tan efectivos como los antagonistas del receptor H2 y el sucralfato en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad ulcerosa duodenal, pero deben tomarse tres veces al día y tienen la incidencia más alta de eventos adversos menores informados.

[21] Hui WM, Lam SK, Lok AS, Ng MM, Lai CL. Maintenance therapy for duodenal ulcer: a randomized controlled comparison of seven forms of treatment. Am J Med. 1992 Mar; 92(3):265-74.

La tasa de recaída fue más baja con ranitidina que con cimetidina, sucralfato y antiácidos, pero la diferencia fue pequeña y puede no ser clínicamente importante. El estudio presenta un alto riesgo de sesgo ya que los datos basales de los sujetos no fueron comparables al inicio, fue un estudio simple ciego y hubo un comportamiento diferente en el seguimiento (porcentaje de pacientes que no se hicieron endoscopia)

Bianchi G et al (1998)[22]

Bianchi G et al**,** realizaron un estudio con el objetivo de establecer la eficacia de curación de dos medicamentos, omeprazol y sucralfato, cuando se administra a pacientes que desarrollaron úlcera gástrica o duodenal mientras recibían tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Noventa y ocho pacientes con artritis o artrosis y úlcera gástrica o duodenal relacionadas con AINEs fueron ingresados en el estudio endoscópico, simple ciego (el endoscopista desconocía el tratamiento recibido). Fueron aleatorizados para recibir omeprazol 20mg cada mañana o sucralfato 2g, 2 veces al día por 4-8 semanas. Los pacientes continuaron recibiendo el mismo AINE durante el ensayo. La endoscopia gastrointestinal superior se realizó al ingreso y después de 4 u 8 semanas o antes de complicaciones.

Ochenta y ocho pacientes completaron el estudio de 4 semanas, pero solo 81 estaban disponibles para el análisis final a las 8 semanas. El omeprazol fue significativamente superior al sucralfato para inducir la curación de la úlcera gástrica después de 4 (87 frente a 52%, p=0,007) y 8 semanas (100 frente a 82%, p=0,04). No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de curación de la úlcera duodenal entre los dos grupos, ya sea a los 4 (79 frente a 55%) u 8 semanas (95 frente a 73%). Las tasas de curación en pacientes con úlcera gástrica y duodenal combinada fueron 67 frente a 33% después de 4 semanas y 67 frente a 67% después de 8 semanas de tratamiento. Los porcentajes de pacientes asintomáticos fueron similares en los dos grupos de tratamiento tanto a 4 (70 frente a 73%) como a 8 semanas (70 frente a 75%). La infección por *H. pylori* no influyó en las tasas de cicatrización, pero significativamente más pacientes con *H. pylori* positivos fueron curados con omeprazol.

Los resultados de este estudio muestran que el omeprazol es superior al sucralfato en la curación de la úlcera gastroduodenal inducida por AINEs en pacientes que continúan tomando medicamentos antiinflamatorios. Aunque el estudio fue simple ciego, el objetivo principal fue evaluar la curación de la úlcera que era evaluado por un endoscopista que estaba cegado al tratamiento.

Sørensen HT et al (1994)[23]

Sørensen HT. et al, realizaron un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego que compara las tasas de curación, el alivio de los síntomas, la frecuencia de los eventos adversos y la proporción de pacientes en remisión después de un año de seguimiento en 104 pacientes con úlcera prepilórica activa durante el tratamiento con 40 mg de omeprazol una vez al día o 2 g de sucralfato dos veces al día. Las tasas de curación después de dos, cuatro y seis semanas fueron (omeprazol/sucralfato) 49%/23%; 83%/59%; 90%/70% respectivamente.

[22] Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Manzionna G, Petrillo M. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 1998 Apr;12(4):355-60.
[23] Sørensen HT, Rasmussen HH, Balslev I, Boesby S, Boné J, Kruse A, Rasmussen SN. Effect of omeprazole and sucralfate on prepyloric gastric ulcer. A double blind comparative trial and one year follow up. Gut. 1994 Jun;35(6):837-40. doi: 10.1136/gut.35.6.837. PMID: 8020815; PMCID: PMC1374890.

TABLE III *Healing rates for two analytical cohorts, tabulated by treatment group*

Cohort	Cumulative healing rates (wk)	Omeprazole patients (n) (%)	Sucralfate patients (n) (%)	Omeprazole v sucralfate: Observed difference (%)	Omeprazole v sucralfate: 98·6% Confidence limits	p Value
'Per protocol' cohort	2	24/49 (49)	11/48 (23)	26	3 to 49	0·01
	4	39/47 (83)	26/44 (59)	24	1 to 47	0·01
	6	45/50 (90)	30/43 (70)	20	0 to 40	0·02
'Intention to treat' cohort	2	25/52 (48)	12/52 (23)	25	3 to 47	0·01
	4	42/52 (81)	27/52 (52)	29	7 to 51	0·002
	6	46/52 (89)	32/52 (62)	27	7 to 47	0·002

Después de dos semanas, el omeprazol fue más eficaz que el sucralfato en el alivio del dolor epigástrico diurno y nocturno, las náuseas y la acidez estomacal. La proporción de pacientes en remisión después de un año de seguimiento fue significativamente mayor en el grupo de omeprazol (p < 0,01). De los pacientes curados, las úlceras recurrieron en el 36 % del grupo de omeprazol y en el 46 % del grupo de sucralfato.

Archimandritis A (1991)[24]

Archimandritis A. et al, realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el cual se compararon sucralfato y ranitidina en el tratamiento de la úlcera duodenal.

Un total de 165 pacientes con ulceración duodenal demostrada endoscópicamente se incluyeron en el ensayo y se asignaron al azar al tratamiento con sucralfato, 2g (mañana y tarde con el estómago vacío) o ranitidina, 150mg dos veces al día. Todos los pacientes fueron examinados endoscópicamente después de 4 semanas y, si no se curaron, 8 semanas. De los pacientes considerados adecuados para el análisis a las 4 semanas, el 73,5% (61 de 83) del grupo de sucralfato demostraron la curación de la úlcera en comparación con el 63,3% (50 de 79) del grupo ranitidina. A las 8 semanas, las tasas acumuladas de curación fueron del 89% (74 de 83) y 84.8% (67 de 79), respectivamente. Cuando los fumadores se consideraron por separado, las tasas de curación a las 4 semanas fueron del 69,2% (36 de 52) para el sucralfato y del 53,3% (24 de 45) para la ranitidina. A las 8 semanas las tasas acumuladas de curación fueron 92.3% (48 de 52) y 77.7% (35 de 45), respectivamente (p menor que 0.05).

En general, no hubo diferencia en los dos grupos con respecto al alivio de los síntomas y los efectos secundarios. Estos resultados sugieren que estos medicamentos son igualmente efectivos en el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal, aunque en los fumadores el sucralfato parece ser más efectivo que la ranitidina.

Takemoto T. (1989)[25]

Takemoto T. et al**,** realizaron un ensayo para evaluar la eficacia de ranitidina (150mg por noche) versus sucralfato (1g tres veces al día) como mantenimiento para prevenir la recaída de úlcera gástrica en 363 pacientes por 12 meses.

[24] Archimandritis A, Charitopoulos N, Diamantis T, Kitis G, Kokozidis G, Mallas E, Tjivras M.J Comparison of sucralfate and ranitidine twice daily in duodenal ulcer treatment: a multicenter randomized double-blind study. Clin Gastroenterol. 1991 Aug;13(4):380-3.
[25] Takemoto T, Namiki M, Ishikawa M, Tsuneoka K, Oshiba S, Kawai K, Ogawa N. Gut. Ranitidine and sucralfate as maintenance therapy for gastric ulcer disease: endoscopic control and assessment of scarring. 1989 Dec;30(12):1692-7.

Los pacientes cuya ulcera gástrica habían sanado después de un tratamiento activo fueron enrolados si la endoscopia confirmaba la presencia de úlcera curada y que eran adecuados para manejo ambulatorio. La frecuencia de recaída fue de 8.8% en 3 meses, 14.7% en 6 meses, 18.1% en 9 meses, y 21% en 12 meses para el grupo de ranitidina y 14.7%, 21.3%, 29.9%, y 30.2% respectivamente para el grupo de sucralfato. A los 9 y 12 meses la frecuencia acumulada de recaídas para el grupo de ranitidina fue significativamente menor que el del grupo de sucralfato (p<005). En ambos grupos las úlceras recurrieron principalmente de cicatrices rojas observadas en el estadio de cicatrices por endoscopia. Esto indicaba la necesidad de tratamiento hasta el estadio de cicatriz blanca. En el estudio, ranitidina 150mg/día y sucralfato 1g tres veces al día, fueron comparados por sus efectos sobre la recaída de la úlcera gástrica como resultado, ranitidina mostró una tasa de recaída acumulada durante un año de 21.0%, y su efecto sobre la recaída de la úlcera fue significativamente superior al sucralfato (p <0.05) después de 9 y 12 meses de tratamiento. Los resultados sugieren que ranitidina es más efectivo en prevenir la recaída de la úlcera gástrica en comparación de sucralfato.

Koelz et al. (1989)[26]

Koelz et al**.** realizaron un ensayo multicéntrico controlado endoscópicamente utilizando un diseño doble ciego, en el cual investigaron la curación y la recaída de la úlcera duodenal aguda.

Los pacientes con úlcera duodenal aguda no complicada fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con sucralfato (1g cuatro veces por día) o ranitidina (150mg dos veces por día) durante cuatro a ocho semanas. Después de la cicatrización, se interrumpió todo el tratamiento contra la úlcera excepto los antiácidos de dosis baja necesarios para el dolor abdominal superior ocasional, y se observó a los pacientes hasta por un año. La endoscopia se repitió después de un año o en cualquier momento si los síntomas sugerían recaída de la úlcera. De los 83 pacientes que ingresaron al estudio, 75 (sucralfato 40, ranitidina 35) se sometieron a endoscopia después de cuatro semanas y pudieron evaluarse completamente. Las tasas de curación después de cuatro y ocho semanas fueron similares en los dos grupos (tasas de curación de cuatro y ocho semanas después de sucralfato y ranitidina: 78 y 74%, y 95 y 94%, respectivamente). Cincuenta y tres pacientes con úlceras cicatrizadas (sucralfato 29, ranitidina 24) se observaron hasta por un año. Las úlceras duodenales ocurrieron un poco más tarde después del sucralfato que después del tratamiento con ranitidina, pero el análisis de la tabla de vida no mostró diferencias significativas. Por lo tanto, el estudio confirmó una eficacia similar de sucralfato y ranitidina en la curación de la úlcera duodenal. La tendencia a retrasar la recaída tempranamente después de la interrupción del sucralfato no alcanzó significación estadística.

Lykkegaard N, et al. 1988[27]

Lykkegaard N, et al**.** realizaron un ensayo aleatorizado, simple ciego que comparó la eficacia de una emulsión que contenía sucralfato micronizado en emulsión (1g cuatro veces al día) y ranitidina (150mg dos veces al día) en la curación a corto plazo de la úlcera péptica. Incluyeron pacientes con un tamaño mínimo de úlcera de 5mm localizado en el bulbo duodenal, el canal pilórico o en el área prepilórica a una distancia de 2cm del píloro. Un total de 97 pacientes fueron aleatorizados y 85 completaron el ensayo. La tasa de curación comprobada por endoscopia endoscópicamente a las 2 semanas del 41% tanto para sucralfato como ranitidina mejoró a 76% para sucralfato y 73% para ranitidina a las 4 semanas y a 95% y 96%,

[26] Ulcer Study Group. Koelz HR, Halter F. Sucralfate and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. Healing and relapse. Am J Med. 1989 Jun 9; 86(6A):98-103.
[27] Lykkegaard N, Vagn Nielsen O, Moesgaard F. Ulcer healing after treatment with sucralfate emulsion or ranitidine. Randomized controlled study in peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol. 1988 Aug; 10(4):377-9.

respectivamente, a las 12 semanas. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa, y el intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la eficacia de curación de la úlcera de la emulsión de sucralfato en comparación con ranitidina fue de -0.15 a +0.21 a las 4 semanas y de -0.10 a +0.08 a las 12 semanas.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Archimandritis A et al. (1991)[28]

Archimandritis A (1991) et al., realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el cual se compararon sucralfato y ranitidina en el tratamiento de la úlcera duodenal. Respecto a los efectos adversos señala que ambas drogas fueron muy bien toleradas. Un paciente con ranitidina fue retirado debido a erupción cutánea. Otros tres pacientes informaron efectos secundarios: dos con tratamiento de sucralfato (estreñimiento, náuseas) y uno con tratamiento de ranitidina (dolor abdominal).

Takemoto T. (1989)[29]

Takemoto T. et al., realizaron un ensayo para evaluar la eficacia de ranitidina (150mg por noche) versus sucralfato (1g tres veces al día) como mantenimiento para prevenir la recaída de úlcera gástrica en 363 pacientes por 12 meses.
En lo que respecta a los eventos adversos menciona que éstos se desarrollaron en tres de 171 pacientes (1.8%) en el grupo de ranitidina y en seis de 175 pacientes (3.4%) en el grupo de sucralfato. Los tres pacientes en el grupo ranitidina sufrían de síntomas alérgicos, incluyendo erupción cutánea, agravamiento del eccema crónico y picazón en la piel, mientras que los seis casos en el grupo sucralfato se quejaban de síntomas gastrointestinales que comprenden distensión gástrica (dos casos), diarrea, acidez estomacal, eructos, dolor abdominal dolor y náusea. Todos los efectos adversos se desarrollaron durante las primeras seis semanas del ensayo. Esos síntomas se resolvieron o se aliviaron en todos los casos, ya que el tratamiento farmacológico continuó o se detuvo.

Koelz et al. (1989)[30]

Koelz et al, realizaron un ensayo multicéntrico controlado endoscópicamente utilizando un diseño doble ciego, en el cual investigaron la curación y la recaída de la úlcera duodenal aguda.

En el ensayo se señala que los siguientes efectos secundarios no deseados fueron informados en el grupo sucralfato: estreñimiento (dos pacientes), anorexia (uno, retirado por este motivo), agravamiento del dolor abdominal superior después de la ingesta de comprimidos (uno; retirado por este motivo), vértigo (un paciente), náusea (un paciente), disfagia (un paciente), quemadura anal (un paciente) y pérdida de la libido (un paciente). En el grupo ranitidina se informó: estreñimiento (dos pacientes), diarrea (un paciente), hinchazón (un paciente) y pérdida de la libido (un paciente). Se presentaron estreñimiento en los pacientes, antes, después de una semana y después de cuatro semanas de tratamiento con sucralfato, 13, 10 y 6 pacientes informaron estreñimiento en diversos grados,

[28] Archimandritis A, Charitopoulos N, Diamantis T, Kitis G, Kokozidis G, Mallas E, Tjivras M.J Comparison of sucralfate and ranitidine twice daily in duodenal ulcer treatment: a multicenter randomized double-blind study. Clin Gastroenterol. 1991 Aug;13(4):380-3.
[29] Takemoto T, Namiki M, Ishikawa M, Tsuneoka K, Oshiba S, Kawai K, Ogawa N. Gut. Ranitidine and sucralfate as maintenance therapy for gastric ulcer disease: endoscopic control and assessment of scarring. 1989 Dec;30(12):1692-7.
[30] Ulcer Study Group. Koelz HR, Halter F. Sucralfate and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. Healing and relapse. Am J Med. 1989 Jun 9; 86(6A):98-103.

mientras que los números correspondientes en el grupo ranitidina fueron 11, 11 y 9 pacientes. A pesar de la ingesta obligatoria de seis tabletas al día, solo dos pacientes informaron dificultades para tragar debido al gran tamaño de las tabletas de sucralfato o placebo.

Lykkegaard N. et al. (1988)[31]

Lykkegaard N. et al., realizaron un ensayo aleatorizado en el cual se comparó la seguridad de una emulsión que contenía sucralfato micronizado en emulsión (1g cuatro veces al día) y ranitidina (150mg dos veces al día) en la curación a corto plazo de la úlcera péptica. En el ensayo registraron efectos secundarios en seis pacientes: cinco se quejaron de estreñimiento, tres en el sucralfato y dos en el grupo ranitidina, y un paciente tratado con ranitidina se quejó de mareos. Todos los efectos secundarios fueron leves y no dieron como resultado el retiro del estudio.

Lam K. et al. (1985)[32]

Lam K. et al., realizaron un ensayo aleatorio simple ciego en el evaluaron la eficacia del sucralfato (1g cuatro veces al día) y la ranitidina (150mg dos veces al día) en la curación a corto plazo de las úlceras duodenales. En el ensayo se señala que los efectos secundarios, incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos y estreñimiento, con pequeñas diferencias entre los dos grupos, excepto la última queja. El estreñimiento fue un hallazgo significativamente más común en el grupo de sucralfato en comparación con la ranitidina a las 3 semanas (23% versus 4%) y a las 6 semanas (15% versus 2%).

Sørensen HT et al. (1994)[33,]

Sørensen HT et al., realizaron un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego que compara la frecuencia de los eventos adversos en 104 pacientes con úlcera prepilórica activa durante el tratamiento con 40 mg de omeprazol una vez al día o 2 g de sucralfato dos veces al día. En un estudio informaron que tres pacientes (uno en el grupo de omeprazol) se retiraron debido a enfermedades intercurrentes (ataque cardíaco, vómitos e incapacidad para tomar medicamentos orales, aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina debido a un cálculo biliar), ninguno estaba relacionado con el tratamiento del estudio. En el grupo de omeprazol, tres pacientes informaron dolores de cabeza transitorios, uno mareo, uno diarrea, dos estreñimientos. En el grupo de sucralfato, un paciente informó náuseas y una gripe.
En varios casos, un solo valor de laboratorio cayó fuera del rango de referencia, pero tales anormalidades ocurrieron al azar en ambos grupos de tratamiento, y ninguna de estas anormalidades podría estar relacionada con el tratamiento del estudio.

b. SUMARIOS

AHFS[34]

Precauciones y Contraindicaciones

[31] Lykkegaard N, Vagn Nielsen O, Moesgaard F. Ulcer healing after treatment with sucralfate emulsion or ranitidine. Randomized controlled study in peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol. 1988 Aug; 10(4):377-9.
[32] Lam K, Lai S, Kan Y, Chan A. Sucralfate compared with ranitidine in the short-term healing of duodenal ulcers. J Int Med Res. 1985; 13(6):338-41.
[33] Sørensen HT, Rasmussen HH, Balslev I, Boesby S, Boné J, Kruse A, Rasmussen SN. Effect of omeprazole and sucralfate on prepyloric gastric ulcer. A double blind comparative trial and one year follow up. Gut. 1994 Jun;35(6):837-40. doi: 10.1136/gut.35.6.837. PMID: 8020815; PMCID: PMC1374890.
[34] Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: https://online.lexi.com

Dado que la úlcera duodenal es una enfermedad recurrente crónica, no se debe esperar que el tratamiento exitoso con sucralfato altere la frecuencia de recurrencia después de la cicatrización o la gravedad de la úlcera duodenal.

Pequeñas cantidades de aluminio se absorben en el tracto gastrointestinal cuando se administra sucralfato por vía oral. El uso concomitante de sucralfato con otros productos que contienen aluminio (p. ej., antiácidos que contienen aluminio) también puede aumentar la carga corporal total de aluminio. En pacientes con función renal normal, esta mayor carga corporal de aluminio se excreta en la orina; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal crónica o aquellos que reciben tratamiento de diálisis pueden no excretar adecuadamente el aluminio absorbido. Además, debido a que el aluminio absorbido se une a las proteínas plasmáticas (p. ej., albúmina, transferrina) y no es dializable, puede ocurrir acumulación e intoxicación (p. ej., osteodistrofia por aluminio, osteomalacia, encefalopatía) en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, el sucralfato debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica

Reacciones adversas[35]

Las reacciones reportadas postcomercialización son lo siguiente:

1% a 10%: Gastrointestinal: Estreñimiento (2%)

<1%, poscomercialización y/o informes de casos: anafilaxia, dolor de espalda, formación de bezoar, broncoespasmo, diarrea, mareos, somnolencia, dispepsia, edema facial, flatulencia, malestar gástrico, dolor de cabeza, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, insomnio, edema laríngeo, edema bucal, náuseas, edema faríngeo, prurito, edema pulmonar, erupción cutánea, vértigo, vómitos, xerostomía

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Dosis g/día	Total de Unid/día	Cost/Unid[36]	Cost, x 8 semanas
Sucralfato 1g/5mL	4	20 mL	12.4-36.5	74.40- 219.00
Ranitidina 150 mg tableta	0.30	2	0.07 -0.15	7.84 – 16.8
Omeprazol 20 mg tableta	0.02	2	0.12 -0.2	13.5 – 22.4

CONSUMO[37]

Datos de consumo de Sucralfato 1g/5 mL desde enero 2021 a diciembre del 2021. Se muestra en la tabla

[35] Lexicomp® Online. Sucralfate. Disponible en: https://online.lexi.com
[36] MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2021- diciembre2021
[37] MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2021- diciembre2021

nombre_eje	establec	CONSUMO_ANUAL
AMAZONAS	HOSPITAL REGIONAL VIRGEN DE FATIMA	135
AREQUIPA	HOSPITAL APLAO	194
CAJAMARCA	HOSPITAL GRAL. JAEN	1871
CAJAMARCA	HOSPITAL DE APOYO CHOTA - JOSE SOTO CAD	120
PUNO	HOSPITAL SANDIA	9
LA LIBERTAD	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NE	199
LORETO	HOSPITAL SANTA GEMA DE YURIMAGUAS	100
UCAYALI	HOSPITAL AMAZONICO - YARINACOCHA	120
LIMA METROPOLITAN	HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑC	114
LIMA METROPOLITAN	HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO	296
LIMA METROPOLITAN	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	488
LIMA METROPOLITAN	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN B	259
PUNO	HOSPITAL SAN MARTÍN DE PORRES	57
PUNO	HOSPITAL LUCIO ALDAZABAL PAUCA	123
		4085

XI. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA)[38]	MHRA[39]
Sucralfato 1g/5mL	Sucralfato está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 8 semanas de ulcera duodenal activa).	Sucralfato está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años para el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis crónica y la profilaxis de enfermedades gastrointestinales, hemorragia por úlceras por estrés en pacientes gravemente enfermos.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos[40], no se encuentra incluido el medicamento sucralfato 1g/5mL suspensión oral.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[41] no se encuentra incluido el medicamento sucralfato 1g/5mL.

[38] Food and Drug Administration (FDA). Sucralfate [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov.
[39] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – (MHRA). Sucralfate [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1493356898628.pdf
[40] WHO- World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 22th.2021.
[41] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: febrero 2022

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

- La úlcera péptica es un defecto en la pared gástrica o duodenal que se extiende a través de la mucosa muscular hacia las capas más profundas de la pared. El tratamiento de los pacientes con úlcera péptica se basa en la etiología, las características de la úlcera y la evolución natural prevista. La epidemiología de la úlcera péptica refleja en gran medida a los dos principales factores etiológicos, la infección por Helicobacter pylori y el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

- El sucralfato, un disacárido sulfatado aniónico, es un inhibidor de la pepsina y un agente antiulceroso que se une a la superficie de las úlceras, formando una barrera protectora.

- Las guías clínicas y los sumarios con respecto a úlcera no complicada, úlcera complicada, úlcera inducida por AINE, considera como primera línea al omeprazol y como segunda línea a los antagonistas de histamina 2; en cuanto al sucrafalto recomiendan cuando no se puede prescribir el omeprazol en el tratamiento sin erradicación de la úlcera duodenal o gástrica.

- En la revisión y análisis de la información en cuanto a la eficacia de sucralfato no se encontró ningún ensayo clínico que compare sucralfato con hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio. Se encontró un metaanálisis y 6 ensayos clínicos que compara sucralfato con ranitina u omeprazol, los estudios generalmente con muestra pequeña. En el metaanálisis establece como estándar de oro para el tratamiento de ulcera gástrica al omeprazol, seguido de los bloqueadores H_2 comparando con el placebo o sucralfato. En dos estudios mostraron que el omeprazol es superior al sucralfato en la curación de la úlcera gastroduodenal inducida por AINEs y en el tratamiento de pacientes con úlcera prepilórica. En dos estudios para el tratamiento de úlcera duodenal a corto plazo y un estudio en úlcera péptica, las tasas de curaciones fueron igualmente efectivos con ranitidina y sucralfato; en otro estudio que compara la terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la úlcera gástrica los resultados sugieren que ranitidina es más efectivo que sucrafalto.

- En cuanto a seguridad, cinco estudios informaron que los pacientes en el grupo de ranitidina presentaron síntomas alérgicos, incluyendo erupción cutánea, agravamiento del eccema crónico y picazón en la piel, estreñimiento, diarrea, hinchazón y pérdida de la libido, mientras que en el grupo sucralfato se quejaban de síntomas gastrointestinales que comprenden distensión gástrica, diarrea, acidez estomacal, eructos, dolor abdominal, náusea, quemadura anal y pérdida de la libido. El estreñimiento fue un hallazgo significativamente más común en el grupo de sucralfato en comparación con la ranitidina. Otro estudio informó que, en el grupo de omeprazol, presentaron dolores de cabeza transitorio, mareo, diarrea, estreñimientos y en el grupo de sucralfato náuseas y gripe.

- Las reacciones más frecuentes reportadas por sucralfato es el estreñimiento y otros con menor frecuencia anafilaxia, dolor de espalda, formación de bezoar, broncoespasmo, diarrea, mareos, somnolencia, dispepsia, edema facial, flatulencia, malestar gástrico, dolor de cabeza, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, insomnio, edema laríngeo,

edema bucal, náuseas, edema faríngeo, prurito, edema pulmonar, erupción cutánea, vértigo, vómitos, xerostomía

- En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos y en el PNUME, no se encuentran incluido el medicamento sucralfato 1g/5mL para el tratamiento de úlcera esofágica o duodenal.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento sucralfato 1g/5 mL suspensión oral para el tratamiento de úlcera esofágica o duodenal, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Anexo N° 1

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((sucralfate) OR (sucralfate[MeSH Terms])) AND (((((("Ulcer*, Marginal") OR ("Marginal Ulcer*")) OR ("Ulcer*, Gastroduodenal")) OR ("Gastroduodenal Ulcers")) OR ("Duodenal ulcer")) OR ("Gastric ulcer")) OR ("Peptic ulcer")) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	De los 253 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: **Revisiones sistemáticas:** Di Mario F. et al. (1996) **Ensayos clínicos:** Hui et al (1992) Bianchi G. et al (1998) Archimandritis A. et al (1991) Takemoto T. et al (1989) Koelz et al. (1989) Lykkegaard N, et al (1988)