

Utilidad de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos

José Luis Martínez Porras y Jose Luis Calleja Panero

Utilidad de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos

ÍNDICE

Utilidad de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos

INTRODUCCIÓN	3
INDICACIONES DE USO DE LOS IBP INTRAVENOSOS	5
● Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).....	5
● Enfermedad ulcerosa péptica.....	6
● Hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa.....	6
● Estenosis gastroduodenal.....	8
● Estados de hipersecreción ácida.....	8
● Prevención y tratamiento de las lesiones y síntomas producidos por los AINE.....	9
● Profilaxis de la úlcera de estrés.....	11
● Profilaxis de la neumonía por aspiración.....	11
CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES IBP INTRAVENOSOS	13
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
WEBS DE INTERÉS	19

Utilidad de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos

José Luis Martínez Porras y José Luis Calleja Panero

Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han revolucionado el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, favoreciendo la rápida supresión de los síntomas y cicatrización de las lesiones. El omeprazol fue el primer IBP comercializado en España en 1989, seguido de lansoprazol y pantoprazol, que en conjunto representan la primera generación de IBP. El esomeprazol (S-omeprazol), el primer IBP desarrollado como enantiómero, representa la segunda generación de IBP y se encuentra autorizado en España desde el año 2000. A diferencia de omeprazol, que es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos (omeprazol S y R), esomeprazol sólo está constituido por S-omeprazol, desarrollado para mejorar las propiedades farmacocinéticas y supresión ácida de estos fármacos. Su mecanismo de acción, común a todos los IBP, sobre la "bomba de protones" (enzima $H^+.K^+$ -ATPasa) localizada en la membrana apical de la célula parietal gástrica, inhibe la secreción basal y estimulada de ácido, siendo los fármacos de elección en el amplio grupo patológico de las enfermedades relacionadas con el ácido.

La respuesta clínica al tratamiento antisecretor se relaciona directamente con el grado de inhibición ácida alcanzada. La inhibición ácida capaz de mantener el pH intragástrico en valores superiores a 4 durante al menos 16 horas al día se ha definido como inhibición ácida potente.

Es frecuente en el paciente ingresado, en la UCI o en la planta de hospitalización, así como en el enfermo que acude a urgencias, la administración de un IBP por vía parenteral, al presentar patología específica que precise la utilización de estos fármacos, o que pacientes tratados con IBP oral de forma ambulatoria (ERGE, terapia antiulcerosa, tratamiento con un AINE y factores de riesgo, etc.) necesiten ingreso hospitalario y se cambie a su formulación parenteral, bien por las condiciones locales gastrointestinales (vómitos, diarrea, hemorragia

digestiva, disfagia, etc.) o por la situación general del paciente (postquirúrgico, estancia en UCI, etc.).

Por lo tanto, los usos potenciales de los IBP por vía intravenosa incluyen aquellos pacientes que precisan de terapia intravenosa y que no la pueden o deben recibir por vía oral. No obstante, en estudios realizados (1), más del 50% de los pacientes tratados con IBP intravenosos en medio hospitalario no tenían una indicación aceptada y, además, el 80% de los pacientes que recibían tratamiento eran dados de alta con una prescripción ambulatoria de IBP oral, aumentando de forma considerable el coste. Por tanto, es necesario establecer una guía clínica para la utilización adecuada de dichos fármacos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de administrar determinados IBP, como el esomeprazol, por sonda nasogástrica o gastrostomía, o bien por vía oral disuelto en agua en aquellos pacientes con dificultad para la deglución. Entre las utilizaciones potenciales de los IBP intravenosos se incluyen: el tratamiento de la enfermedad por reflujo y sus complicaciones, la patología ulcerosa complicada con hemorragia u obstrucción gastroduodenal, el síndrome de Zollinger-Ellison, el tratamiento y profilaxis de las lesiones por AINE, así como la prevención de las úlceras por estrés y la neumonía aspirativa (**Tabla 1**). A continuación describiremos con detalle cada una de estas indicaciones.

Tabla 1

Usos potenciales para la administración de IBP intravenosos

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica.
 - Hemorragia digestiva.
 - Obstrucción del canal pilórico.
- Estados de hipersecreción ácida.
- Profilaxis y tratamiento de las lesiones por AINE.
- Profilaxis de la ulcera de estrés.
- Profilaxis de la neumonía espirativa.

Indicaciones de uso de los IBP intravenosos

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

Los IBP constituyen la base del tratamiento médico de estos pacientes, con y sin esofagitis, esófago de Barrett y en los pacientes con manifestaciones extraesofágicas. La ERGE constituye una de las enfermedades más frecuentes en patología digestiva, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus complicaciones pueden ser motivo de ingreso hospitalario o atención en la urgencia médica. Además, para muchos pacientes la ERGE es una enfermedad crónica que cursa con recaídas y recurrencia de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Así, el 80-90% de los pacientes con ERGE erosiva recurren a los 6-12 meses si no se instaura una terapia de mantenimiento. Por este motivo, estos pacientes precisarán la administración continua de IBP durante su ingreso hospitalario.

Numerosos factores facilitan la aparición de ERGE, como la presencia de patología concomitante, obesidad, el uso de AINE o fármacos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior (teofilinas, nitratos, antagonistas del calcio, β -agonistas, morfina, benzodiazepinas). Además, el encamamiento o decúbito prolongado con que frecuentemente se encuentra el enfermo convaleciente incrementa el riesgo de desarrollar ERGE (2) y la posibilidad, por tanto, de aparición de esofagitis. De hecho, hasta un tercio de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos muestran esofagitis en los estudios endoscópicos (3).

Numerosos meta análisis han conseguido demostrar la superioridad de los IBP sobre cualquier otro grupo farmacológico y son los fármacos más eficaces para producir una rápida supresión de los síntomas, cicatrizar la esofagitis y mantener la remisión, independientemente de la intensidad de los síntomas y la gravedad de las lesiones esofágicas. Su efecto es dosis-dependiente, pues se precisan dosis más altas en los grados más graves de esofagitis. Por lo tanto, una inhibición ácida potente, como la conseguida por el esomeprazol, será la más eficaz, ya que existe una asociación entre la duración de la exposición ácida sobre la mucosa esofágica y la gravedad de las lesiones.

La eficacia clínica del esomeprazol oral en el tratamiento agudo de la ERGE erosiva se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos. En una revisión sistemática y meta análisis publicados recientemente (4,5), se evidenció que esomeprazol 40 mg presentaba un beneficio en la tasa de curación a las 4 y 8 semanas estadísticamente significativo frente al resto de IBP en los pacientes con esofagitis severa (grado C y D de la clasificación de Los Ángeles). En las formas leves (grado A y B) de esofagitis no se observaron diferencias significativas en-

tre el esomeprazol y el resto de los IBP, ni en la tasa de cicatrización ni en el alivio sintomático. Por lo tanto, el esomeprazol debe ser considerado el fármaco de elección para el tratamiento de los pacientes con esofagitis severa.

Existen escasos estudios evaluando la utilización de esomeprazol intravenoso en estos pacientes, mostrando una tasa de curación cercana al 80% en los casos de esofagitis, similares a las obtenidas con su formulación oral (6). Por tanto, su utilización potencial se producirá en aquellos pacientes hospitalizados en los que el tratamiento oral no es posible debido a su situación clínica o bien presenten complicaciones secundarias a la ERGE, como la hemorragia (2-8% de todas la hemorragias digestivas altas) o la presencia de disfagia o impactación de bolo como manifestación de una estenosis péptica (10% de los pacientes con esofagitis grave). Otra situación especial la constituye la presencia de dolor torácico no cardiogénico, cuya respuesta a los antisecretores permite verificar el papel de reflujo en estos pacientes una vez excluida la existencia de patología coronaria. De esta forma, los IBP en su formulación parenteral podrían mostrar su utilidad como método diagnóstico en los pacientes hospitalizados o que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico no cardiogénico.

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

En la mayoría de los casos, el diagnóstico y tratamiento de la ulcera duodenal y gástrica se realizará de forma ambulatoria y se resolverá con la erradicación de *H. pylori* o la suspensión de AINE o aspirina junto con la administración de IBP. Sin embargo, en determinados pacientes ocurre durante su ingreso hospitalario, siendo con frecuencia el motivo de consulta la aparición de sus complicaciones: hemorragia, perforación u obstrucción, precisando la administración de IBP, con frecuencia intravenosos, para acelerar la cicatrización y alivio de la sintomatología.

A continuación se describen las situaciones en las cuales los IBP intravenosos pueden tener un papel importante.

Hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa

La HDA representa la principal urgencia gastroenterológica y hasta el 50% de los pacientes con HDA presentan una úlcera péptica. El tratamiento farmacológico en estos pacientes tiene dos objetivos, en primer lugar favorecer la cicatrización de la úlcera existente y, por otro lado, prevenir la aparición de resangrado que ocurre en el 20% de los pacientes sin tratamiento tras la endoscopia. La utilidad de los IBP en la HDA no varicosa se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico para favorecer los mecanismos hemostáticos sobre

la lesión, estabilizando el coágulo y facilitando la agregación plaquetaria. Estudios *in vitro* han demostrado que en un pH intragástrico < 5 la actividad de la pepsina promueve la disolución del coágulo (7). Por el contrario, a un pH > 6 la pepsina es inhibida, favoreciéndose la agregación plaquetaria, optimizando la hemostasis. Por lo tanto, el mayor beneficio hemostático se alcanzará al mantener un pH intragástrico > 6 de forma rápida y constante.

Numerosos estudios demuestran el beneficio de los IBP en la práctica clínica. Un metaanálisis publicado recientemente del tratamiento con IBP junto con la terapia endoscópica en la hemorragia por úlcera péptica, examinó 21 ensayos clínicos randomizados IBP oral o intravenoso frente a placebo, mostrando una disminución en la tasa de resangrado del 54% y de la necesidad de cirugía del 41% favorable a los IBP, sin mostrar diferencias estadísticas en la mortalidad (8). No obstante, en otro metaanálisis realizado (9) se apreció un descenso significativo en la tasa de mortalidad secundaria a patología péptica.

La evidencia actual apoya el uso de IBP intravenosos en aquellos pacientes con hemorragia por úlcera con lesiones endoscópicas de alto riesgo de resangrado (sangrado activo o vaso visible). La administración de un IBP intravenoso debe realizarse con un bolus inicial de altas dosis (omeprazol 80 mg iv) seguido de una perfusión continua (de 8 mg/h) durante las primeras 72 h. El 97% de las lesiones endoscópicas de alto riesgo recidivan dentro de los 3 primeros días, con un riesgo residual de recidiva inferior al 1% pasados los primeros 4 días (10) y la infusión de 72 h se asocia a una menor recidiva y necesidad de cirugía (11). Al cabo de 72 horas, y una vez que el paciente haya reiniciado la dieta oral, probablemente sea aconsejable mantener una dosis oral equivalente a 40 mg de omeprazol dos veces al día. Además, estudios preliminares sugieren que la administración de altas dosis de IBP previas a la endoscopia disminuye significativamente al 50% la aplicación de un tratamiento durante la misma y reduce la aparición de signos de alto riesgo de resangrado (12). El manejo de pacientes sin signos endoscópicos de riesgo presenta una baja tasa de recidiva y podría ser suficiente con la administración de IBP de forma oral. En la **Figura 1** se muestra de forma esquemática el tratamiento propuesto en estos pacientes.

La mayoría de los estudios publicados se han realizado con omeprazol y pantoprazol, IBP con formulación intravenosa. Sin embargo, en el momento actual se dispone de esomeprazol intravenoso, que presenta las ventajas de haber demostrado en diversos estudios tener la mayor capacidad para inhibir la secreción ácida y aumentar el pH intragástrico. Otra característica es que la dosis por vía intravenosa y las administradas por vía oral son equivalentes. Además, en pacientes con dificultad para deglutir, portadores de sonda nasogástrica o gastrostomía, o ingresados en UCI es necesario la administración de IBP por sonda. En estos casos, estudios recientes demuestran la superioridad de esome-

prazol frente a otros IBP (lansoprazol y omeprazol) (13). Por tanto, aunque no existen estudios clínicos publicados, parece lógico pensar en la utilidad y eficacia del esomeprazol en estos pacientes.

Estenosis gastroduodenal

La estenosis gastroduodenal constituye la complicación, principalmente de la úlcera duodenal o del canal pilórico, menos frecuente de la patología ulcerosa péptica. Los elementos que contribuyen a la obstrucción pueden ser reversibles, relacionados con el proceso inflamatorio desencadenado por la úlcera y donde se actuaría con los fármacos antisecretores y un elemento irreversible determinado por la fibrosis una vez reparado el proceso inflamatorio. Por lo tanto, los pilares terapéuticos en estos pacientes serán la descompresión gástrica mediante aspiración con sonda nasogástrica, la adecuada reposición de fluidos y electrolitos y la administración de IBP por vía intravenosa.

ESTADOS DE HIPERSECRECIÓN ÁCIDA

La hipersecreción se define generalmente como una secreción basal excesiva de ácido, BAO (Producción basal de ácido-Basal acid output) >10 mmol/h. La mayoría de los estados de hipersecreción mostrarán valores elevados de una de las hormonas que activan la secreción por parte de las células parietales, en la mayoría de los casos la gastrina o histamina, especialmente la primera. El síndrome de Zollinger-Ellison representa el prototipo de los estados de hipersecreción ácida (**Tabla 2**). El objetivo terapéutico de estos pacientes es la completa resección quirúrgica el tumor, sólo lográndose en el 50% de los casos de

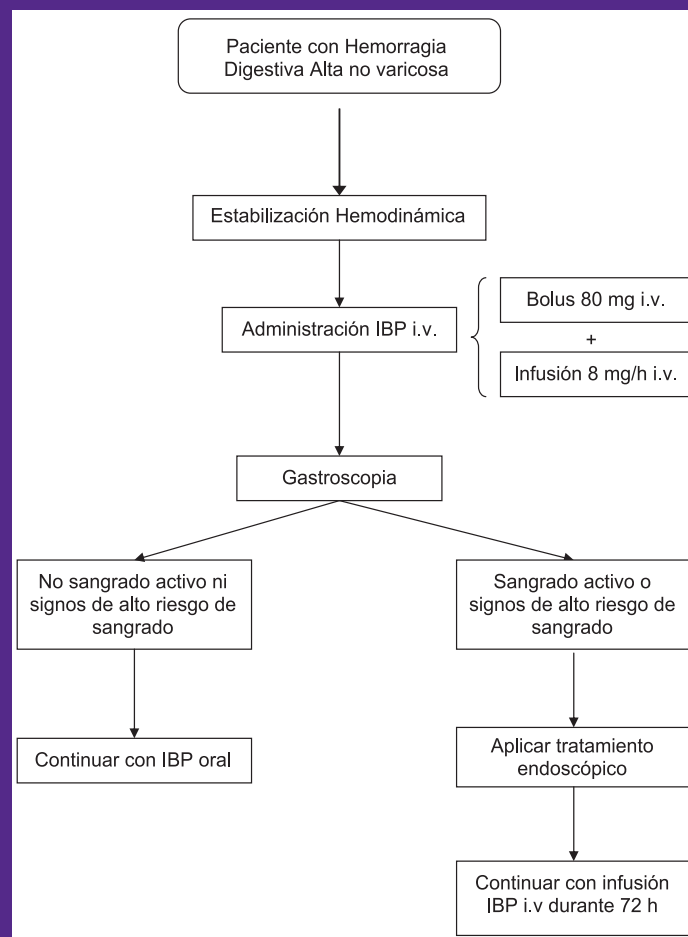


Figura 1. Esquema del tratamiento farmacológico en los pacientes con HDA.

Tabla 2

Estados de hipersecreción gástrica

- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Síndrome del antro retenido.
- Estenosis pilórica.
- Mastocitosis sistémica.
- Leucemia basófila.
- Hiperparatiroidismo (en relación con MEN-1).
- Hiperfunción de las células G antrales.
- Síndrome intestino corto.
- Síndrome carcinoide.
- Elevación de la presión intracraneal (estimulación vagal).

gastrinoma esporádico. En la era previa a los anti- H_2 , las principales causas de muerte dependían de las complicaciones de la enfermedad ulcerosa (hemorragia digestiva y perforación). De modo, que es preciso en la mayoría de los pacientes un adecuado control de la secreción gástrica, por medio de IBP, de forma indefinida. De hecho, estos enfermos acudirán al servicio de urgencias por la complicaciones derivadas de la hipersecreción ácida como primera manifestación de la enfermedad, por administrarse una dosis insuficiente de antisecretores, o bien por presentar otro proceso que interfiera con la administración oral de medicación (gastroenteritis, pancreatitis, procesos quirúrgicos, etc.) siendo imprescindible la administración parenteral de IBP. Por lo tanto, el objetivo en estos pacientes es ajustar la dosis de antisecretores de tal forma que permitan aliviar la sintomatología, cicatrizar las lesiones y prevenir la aparición de complicaciones. El esomeprazol, con su mayor potencia antisecretora, podría mostrar un beneficio teórico y recientemente se ha aprobado su indicación en estos pacientes.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES Y SÍNTOMAS PRODUCIDOS POR LOS AINE

La gastropatía por AINE constituye el efecto secundario farmacológico más frecuente a nivel mundial. Así, en un 10-20% de los pacientes presentan síntomas dispépticos, lesiones ulcerosas en el 15-20% y complicaciones graves (hemorragia o perforación) 1-4% casos por año (14). Los factores de riesgo para sufrir una úlcera péptica o complicación quedan expuestos en la **Tabla 3**. Los

Tabla 3

Factores de riesgo establecidos para complicaciones asociadas al consumo de AINE

- Historia ulcerosa péptica.
- Administración de dosis elevadas o asociación de más de un AINE.
- Administración simultánea de corticosteroides.
- Administración simultánea de anticoagulantes.
- Edad avanzada.
- Patología sistémica grave concomitante.

IBP, dada su efectividad y tolerancia, son hoy en día los fármacos de elección en la prevención y tratamiento de lesiones gastroduodenales inducidas por los AINE. En estudios publicados en los últimos años los IBP muestran un mayor alivio sintomático, una reducción del desarrollo de úlceras o erosiones y su cicatrización una vez desarrolladas, incluso si continúa la administración del AINE. En estudios recientes se ha comprobado que la administración de esomeprazol 20 y 40 mg/día fue eficaz en pacientes de alto riesgo (edad > 60 años y/o historia ulcerosa previa) en la prevención de lesiones ulcerosas (15), alivio sintomático (16) y en la cicatrización de lesiones ulcerosas incluso si se continúa la administración de AINE (17). En múltiples situaciones, bien por el estado clínico del paciente o bien por no tolerar la medicación por vía oral, como sucede en los enfermos postquirúrgicos, se hace imprescindible el uso de estos fármacos por vía parenteral.

La administración de aspirina (AAS) a dosis bajas (≤ 325 mg diarios) para la protección cardio o cerebrovascular está ampliamente extendida, pero no exenta de efectos secundarios gastrointestinales, especialmente si se asocia con el uso concomitante de AINE, incrementándose el riesgo de hemorragia digestiva 2-4 veces. No existen muchos datos para efectuar recomendaciones firmes en el paciente que consume AAS a dosis bajas y no está definida cuál es la mejor terapia profiláctica, aunque los datos disponibles sugieren que los IBP son altamente efectivos. Existe frecuentemente, además, un dilema clínico de cómo manejar al paciente que precisa tratamiento antiagregante y ha presentado episodio de hemorragia digestiva secundario a la administración de AAS o AINE. Aunque las guías actuales (*American College of Cardiology* y *American Heart Association*) recomiendan el uso de clopidogrel, los datos en la literatura demuestran la superioridad de AAS con esomeprazol 20 mg/día o 20 mg/12h frente a clopidogrel en los pacientes con historia de hemorragia digestiva secundaria a AAS (18,19).

En un estudio realizado en nuestro país y publicado recientemente (20) los IBP mostraban una reducción del riesgo de hemorragia en aquellos pacientes con ingesta de AINE, AAS y agentes antiplaquetarios diferentes de la aspirina, pero sin demostrar dicha protección con el uso de anticoagulantes.

PROFILAXIS DE LA ÚLCERA DE ESTRÉS

La principal característica de la úlcera de estrés es su relación con la enfermedad sistémica grave (sepsis, quemados, politraumatizados, fallo multiorgánico, traumatismo craneoencefálico), apareciendo especialmente en las regiones proximales (fundus y cuerpo) gástricas. La aparición de HDA clínicamente importante sucede en el 0,6-3% de estos enfermos, incrementado la mortalidad por 5 frente a los pacientes sin esta complicación. La ventilación mecánica (>48 horas) y la coagulopatía son los factores de riesgo más importantes para la aparición de úlcera de estrés, incrementándose el riesgo 16 y 4 veces respectivamente, recomendándose especialmente la profilaxis en este subgrupo de pacientes. Además de la adecuada estabilización de los pacientes, la profilaxis de la úlcera de estrés mediante fármacos antisecretores ha sido recomendada tradicionalmente para la prevención de la HDA. No obstante, únicamente en los traumatismos craneales y sepsis se ha podido evidenciar una hipersecreción ácida. Aunque, el factor fundamental desencadenante es el deterioro de la barrera mucosa gástrica, condicionado por la disminución del flujo vascular, aumenta su susceptibilidad la acción del ácido agravando o perpetuando la aparición de lesiones. De esta manera, la supresión de la secreción ácida disminuye el riesgo de aparición de úlcera de estrés. Estudios clínicos, aunque con escaso número de pacientes, han mostrado que los IBP pueden ser seguros, eficaces y superiores a los anti-H₂, tanto en su administración oral por sonda nasogástrica o intravenosa (21,22). A pesar de trabajos relacionando el uso de antisecretores con la aparición de neumonía nosocomial, no ha podido demostrarse su vínculo en un metaanálisis reciente (23). No obstante, es necesario la realización estudios clínicos, dada la ausencia de trabajos con un amplio número de pacientes y la posible asociación entre la elevación del pH gástrico y el desarrollo de infecciones producto de la colonización bacteriana del tubo digestivo: neumonía por aspiración y diarrea por *Clostridium difficile* (24).

PROFILAXIS DE LA NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

Determinados pacientes, debido a su situación o patología, requieren una intervención quirúrgica. Durante la inducción anestésica, la aspiración del conte-

nido gástrico puede dar lugar a complicaciones como la neumonía aspirativa, influenciado principalmente por el pH y contenido gástrico (25). El tratamiento con IBP ha demostrado la disminución del contenido gástrico y la elevación de su pH. Por lo tanto, la utilización de IBP intravenosos de forma perioperatoria facilita la inducción de la anestesia urgente y ayuda a disminuir la posibilidad de aparición del síndrome de aspiración ácida.

Características de los diferentes IBP intravenosos

Existen actualmente comercializados en nuestro país tres IBP para uso intravenoso: omeprazol, pantoprazol y esomeprazol. El esomeprazol ha sido el último en autorizarse en mayo de 2004, a dosis de 40 mg, para su administración en perfusión o inyección intravenosa. La administración en perfusión previa reconstitución del preparado debe realizarse en 10-30 minutos, mientras que en inyección se administrará durante un periodo, al menos, de 3 minutos. El producto debe emplearse inmediatamente desde el punto de vista microbiológico; no obstante, el preparado posee una estabilidad química y física, con un periodo de validez tras la reconstitución de 12 horas a 30° C.

Los diferentes IBP comparten similitudes estructurales y el mecanismo de acción, mostrando todos ellos una eficacia y tolerancia equivalente a su formulación oral. Todos los IBP a dosis terapéuticas se han mostrado seguros, son bien tolerados por los pacientes, han demostrado una incidencia de acontecimientos adversos baja y éstos, además, suelen ser leves y transitorios, sin encontrar relación entre la dosis y la incidencia de cualquier acontecimiento adverso. Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, la diarrea y el dolor abdominal. Estos fármacos solo se encuentran contraindicados si el paciente posee hipersensibilidad a alguno de los componentes de su formulación, a los benzimidazoles o al atazanavir y deben emplearse con cautela en los pacientes con enfermedad hepática severa (Child-Pugh C). No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos, con alteraciones renales o con alteraciones leves o moderadas de la función hepática (Child-Pugh A o B). La incidencia de interacciones entre los IBP con otros fármacos es baja, siendo las correspondientes a los antagonistas de la vitamina K las más frecuentes, siendo similares entre todos los IBP, lo que indica un efecto de clase. Se ha evaluado su posibilidad para la interacción con fármacos metabolizados por el CYP2C19 (diazepam, carbamacepina, fenitoína, citalopram), inhibiendo su metabolismo, pero sin aparente relevancia clínica, con frecuencias inferiores al 0,1-0,2 por millón de prescripciones (26), aunque en determinados casos se aconseja una estrecha monitorización. Además, se supervisará la administración de fármacos cuya absorción dependa de las modificaciones del pH intragástrico, reduciéndose la absorción de fármacos como la tiroxina, calcio, sales de hierro, ketoconazol o fármacos antiretrovirales como el atazanavir y ritonavir, o incrementándose la absorción de otros como la digoxina, nifedipino, furosemida y ácido acetilsalicílico. En las mujeres lactantes se decidirá si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento. Aunque en los estu-

dios en animales no se han obtenido pruebas de anomalías fetales, no se han realizado ensayos bien controlados en mujeres embarazadas (Categoría B, excepto omeprazol que es categoría C); por tanto, el fármaco sólo se utilizará durante el embarazo si resulta claramente necesario (27).

Sin embargo, el esomeprazol presenta ciertas ventajas frente al resto de IBP intravenosos por sus propiedades farmacocinéticas, su biotransformación más lenta y superior biodisponibilidad, que le permiten producir una reducción más rápida, potente y prolongada del ácido en comparación con el resto de los IBP, manteniendo un pH gástrico por encima de 4 un mayor número de horas a lo largo del día, siendo significativamente mayor que el resto de IBP a dosis habituales (**Figura 2**) (28). Estas características se traducen en una menor

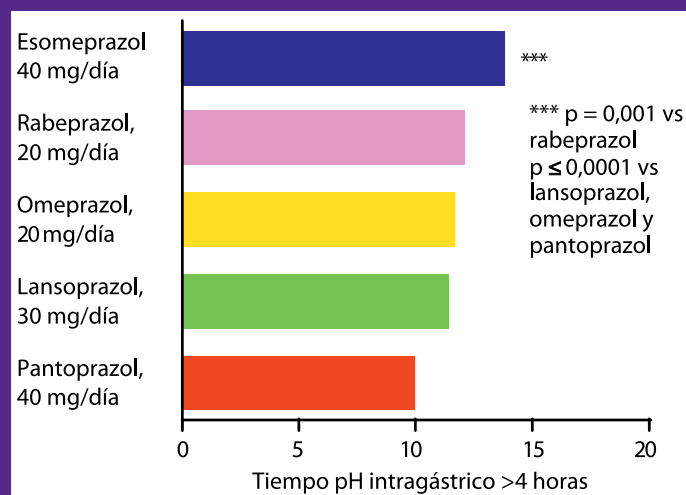


Figura 2. Control del ácido de los diferentes IBP (28).

variabilidad interindividual con una respuesta clínica más predecible y, por lo tanto, un mejor control de la secreción ácida. En los ensayos clínicos realizados, el tratamiento con 40 mg de esomeprazol demostró significativamente un mayor control ácido y mantener un pH>4 durante más de 12 h en un porcentaje superior de pacientes frente a 30 mg de lansoprazol, 20 mg de omeprazol, 20 mg de rabeprazol y 40 mg de pantoprazol tras 5 días de tratamiento

(29) (**Figura 3**). Además, el esomeprazol intravenoso, en perfusión o inyección, posee una actividad antisecretora similar a su formulación oral, pero ofrece un control superior y más rápido en comparación con los IBP disponibles en formulación intravenosa: omeprazol y pantoprazol (6,30,31) (**Figuras 4, 5 y 6**).

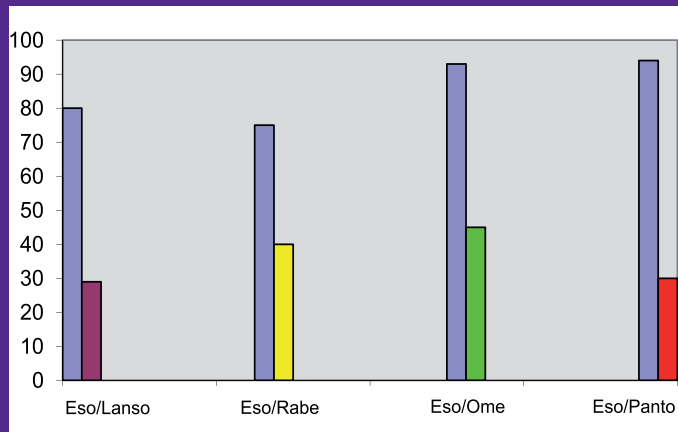


Figura 3. Porcentaje de pacientes con pH>4 durante más de 12 h tras 5 días de tratamiento (29).

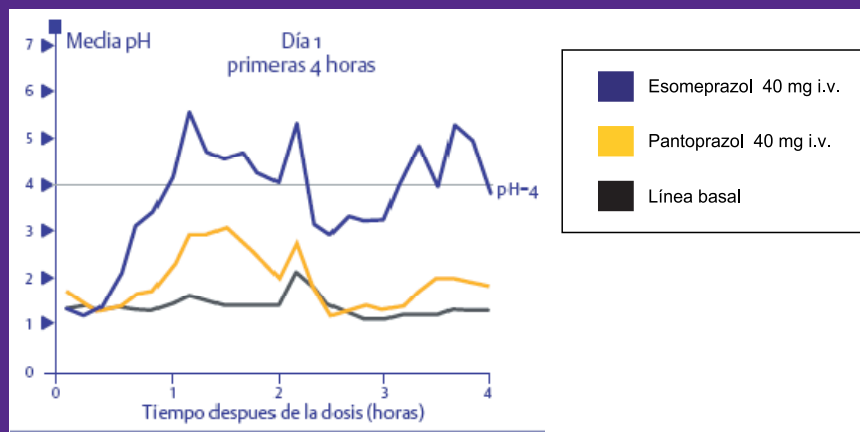


Figura 4. Comparación entre esomeprazol y pantoprazol intravenosos. Rapidez de acción en las primeras 24 horas (30).

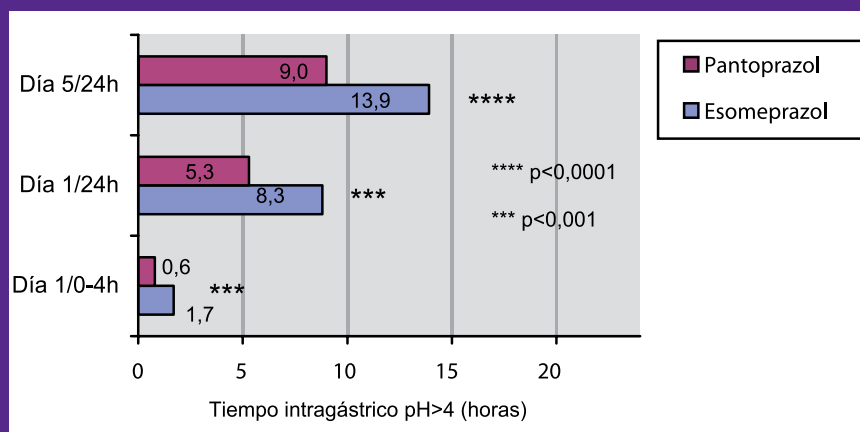


Figura 5. Comparación entre esomeprazol y pantoprazol intravenosos en mantener el pH intragástrico por encima de más de 4 horas (30).

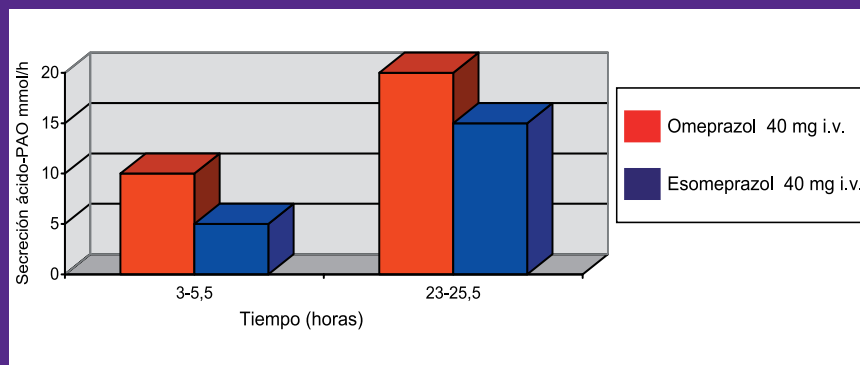


Figura 6. Comparación entre esomeprazol y omeprazol intravenoso en el control de ácido (6).

Conclusiones

En resumen, la disponibilidad de IBP en su formulación parenteral es de gran utilidad en el manejo de determinadas enfermedades relacionadas con el ácido o sus complicaciones. En ocasiones se hace necesario en aquellos pacientes que, precisando una inhibición de la secreción ácida, no pueden o deben tomar su medicación por vía oral, bien por su situación clínica o por intolerancia digestiva. Estas situaciones incluyen el tratamiento de la enfermedad por reflujo y sus complicaciones, la patología ulcerosa complicada con hemorragia u obstrucción, el síndrome de Zollinger-Ellison, el tratamiento y profilaxis de las lesiones por AINE, así como la prevención de las úlceras por estrés y la neumonía aspirativa. No obstante, son necesarios más estudios y la realización de guías clínicas para determinar con claridad la utilidad y eficacia de los IBP intravenosos en cada una de las indicaciones comentadas. Entre los IBP comercializados en formulación parenteral, el esomeprazol proporciona un mayor control del pH intragástrico, determinando una inhibición ácida potente y, por lo tanto, un mejor control de la secreción ácida.

Bibliografía

- (1) Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N. Use of intravenous Proton pumps inhibitors in Community Practice: An explanation for the shortage?. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1233-37.
- (2) Newton M, Kamm MA, Quigley T, Burnham WR. Symptomatic gastroesophageal reflux in acutely hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1):140-8.
- (3) Plaisier PW, Van Buuren HR, Bruining HA. An analysis of upper GI endoscopy done for patients in surgical intensive care: high incidence of, and morbidity from reflux oesophagitis. *Eur J Surg* 1997;163(12):903-7.
- (4) Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):743-50.
- (5) Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1452-1458.
- (6) Keating GM, Figgitt DP. Intravenous esomeprazole. *Drugs* 2004;64(8):875-82.
- (7) Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74(1):38-43.
- (8) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330(7491):568.
- (9) Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(1):11-25.
- (10) Lin HJ, Perng CL, Lee FY, Lee CH, Lee SD. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut* 1994;35(10): 1389-93.
- (11) Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Soderlund C, Erikson S, Fernstrom P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(4):328-33.
- (12) Lau J, Leung WK, Wu J et al. Early administration of high-dose intravenous omeprazole prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2005;128:A79.
- (13) Messaoui D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Chopineau J. Comparative study and optimisation of the administration mode of three proton pump inhibitors by nasogastric tube. *Int J Pharm* 2005 ;299(1-2):65-72.
- (14) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340(24):1888-99.
- (15) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4):701-10.
- (16) Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Langstrom G, Naesdal J, Scheiman JM; NASA1 SPACE1 Study Group. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1028-36.
- (17) Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2650-7.
- (18) Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VWW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.

- (19) Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok AO, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):860-5.
- (20) Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, Aleman S, Nicolas D, feu F, Gonzalez-Perez A, Borda A, Castro M, Poveda MJ, Arenas J; on behalf of the investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):507-15.
- (21) Balaban DH, Duckworth CW, Peura DA. Nasogastric omeprazole: effects on gastric pH in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92(1):79-83.
- (22) Somberg L, Karlstadt R, Blatcher D, et al. Intermittent intravenous pantoprazole maintains control of gastric pH in intensive care unit patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97(Suppl):S47.
- (23) Messori A, Trípoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321(7269):1103-6.
- (24) Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of the community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease- *JAMA* 2005;294:2989-95.
- (25) Cruickshank RH, Morrison DA, Bamber PA, Nimmo WS. Effect of i.v. omeprazole on the pH and volume of gastric contents before surgery. *Br J Anaesth* 1989;63(5):536-40.
- (26) Labenz J, Petersen KU, Rosch 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(8):1015-9.
- (27) Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin* 2006;127(20):790-5.
- (28) Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(12):2616-20.
- (29) Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(8):531-9.
- (30) Wilder-Smith CH, Rohss K, Bondarov P, Hallerback B, Svedberg LE, Ahlbom H. Esomeprazole 40 mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1099-104.
- (31) Schneider H, Van Rensburg C, Schmidt S, Aboo N, Makela H, Naucle E, Hallerback B, Svedberg LE. Esomeprazole 40 mg administered intravenously has similar safety and efficacy profiles to the oral formulation in patients with erosive esophagitis. *Digestion* 2004;70(4):250-6.

Webs de interés

www.sepd.es

Página de la Sociedad Española de Patología Digestiva

www.acg.gi.org

Página del Colegio Americano de Gastroenterología

www.aegastro.es

Página de la Asociación Española de Gastroenterología

www.gastro.org

Página de la Asociación Americana de Gastroenterología

www.mayoclinic.com

Página de la Clínica Mayo