



Estudio comparativo de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta

M. T. Arroyo, A. Lanas

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL CLÍNICO LOZANO BLESA DE ZARAGOZA.

RESUMEN

El medio ácido disminuye la agregación plaquetaria y la formación del coágulo. El beneficio de los fármacos antisecretores en la hemorragia digestiva por enfermedad péptica (HDA-EP) se alcanzará, de forma ideal, al mantener un pH intragástrico superior 6 de forma constante. Los antagonistas H_2 pierden su potencia antisecretora a partir del tercer día de tratamiento. Los inhibidores de la bomba de protones tienen una mayor capacidad antisecretora y más mantenida y han demostrado su eficacia en la prevención de la recidiva, necesidad de cirugía y mortalidad en la HDA-EP. Existen estudios demostrando la superioridad de omeprazol y pantoprazol frente a placebo, especialmente después de tratamiento endoscópico. Esomeprazol por vía intravenosa ha demostrado tener una mayor capacidad para inhibir la secreción ácida y elevar el pH intragástrico. Se recomienda un bolo de 80 mg, seguido de una infusión constante de 8 mg/hora durante tres días.

La utilidad de los fármacos antisecretores en la hemorragia digestiva alta por patología péptica (HDA-UP) se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico para favorecer los mecanismos hemostáticos sobre la lesión. La úlcera péptica se puede complicar con una hemorragia cuando dicha lesión en su profundidad alcanza una estructura vascular. De forma inmediata a la ruptura del endotelio tienen lugar una serie de mecanismos celulares destinados a cohibir dicha hemorragia mediante la formación del tapón plaquetario (activación-agregación plaquetaria), mientras se va formando el coágulo para detener la hemorragia de forma permanente. Estudios *in vitro* han demostrado que la agregación plaquetaria se ve afectada en el medio ácido gástrico. A un pH por debajo de 6 la agregación está abolida, y a un pH de 6,8 está disminuida en un 75% frente a un

ABSTRACT

Proton pump inhibitors

In an acid environment platelet aggregation and clotting formation are reduced. Ideally, highest benefits in peptic disease-related digestive hemorrhages (PDRDH) could be reached if intragastric pH was continuously maintained above 6. The H_2 antagonists lose their antisecretory potential after a three day treatment. The proton pump inhibitors have a higher and maintained antisecretory potential in comparison to H_2 antagonists in PDRDH; their efficiency in the prevention of recurrent disease, reduction of surgery and mortality has been also demonstrated. Several studies have reported the superiority of omeprazole and pantoprazole compared to placebo, specially after endoscopic treatment. Intravenous esomeprazole has shown benefit preventing acid secretion and increasing intragastric pH. A bolus of 80 mg is the dose preferred, followed by constant infusion of esomeprazole 8 mg/hour throughout three days.

pH de 7,⁴. Además con un pH < 5 la pepsina activada disminuye la formación del coágulo, disminuye su amplitud y estimula la lisis del coágulo al acelerar la fibrinólisis². De esta forma, el beneficio de los antisecretores se alcanzará de forma ideal al mantener un pH intragástrico en un valor superior a 6 de forma constante.

Los diferentes antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina), ampliamente utilizados hace años, causan un aumento discreto y fluctuante del pH intragástrico (valores de 4 o ligeramente superiores durante el 65% del período de tratamiento) y pierden su potencia antisecretora a partir del tercer día de tratamiento³ por un fenómeno de tolerancia farmacológica por lo que no son fármacos eficaces en el tratamiento de la HDA-UP⁴. En cambio los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lan-

Correspondencia: Angel Lanas
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario
San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza

	n° ensayos	IBP (n)	Control (n)	OR (95% IC)	NNT (95% IC)
Recidiva	19	1408	1423	0,45 (0,33-0,64)	12 (8-25)
Cirugía	17	1305	1336	0,59 (0,46-0,76)	0,59 (0,46-0,76)
Mortalidad	18	1371	1403	1,11 (0,79-1,57)	-

Figura 1. Resultados metaanálisis del tratamiento con IBP en hemorragia digestiva. Los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva no vari-cosa son eficaces en la reducción de la recidiva hemorrágica y la necesidad de cirugía (OR=odds ratio, NTT=n° de pacien-tes a tratar)

soprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol), con una mayor capacidad antisecretora, se unen de forma irreversible a las bombas de protones que están activas en ese momento en las células parietales gástricas y son capaces de mantener el pH en el nivel hipotético. Numerosos estudios demuestran su beneficio en la práctica clínica y recientemente la publicación de dos diferentes meta-análisis viene a confirmar que los IBP son eficaces en reducir el riesgo

de recidiva y necesidad de cirugía en los pacientes con HDA-UP^{5,6} (Figura 1). En lo que se refiere a mortalidad no se aprecia significación estadística de forma global, pero al realizar el subanálisis por causa de mortalidad, como en el meta-análisis de Khuroo et al, la utilización de IBP en la HDA-UP se asocia a un descenso significativo en la tasa de mortalidad secundaria a patología péptica⁶.

Entre los diferentes estudios publicados no encontramos trabajos que comparen los diferentes inhibidores que existen en el mercado, pero sí que hay suficientes evidencias para analizar el papel, la dosis y la vía necesaria de administración de estos fármacos, existiendo unanimidad en que el objetivo del tratamiento farmacológico con IBP en la HDA-UP es mantener un pH intragástrico de forma rápida y constante superior a 6.

INDICACIÓN DE IBP EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR PATOLOGÍA PÉPTICA

En el manejo del paciente con HDA-UP la aplicación de terapia endoscópica ha repercutido positivamente en la mejor evolución del enfermo, con una disminución de la recidiva y por tanto de la mortalidad. A pesar de ello continúa existiendo un porcentaje de pacientes con riesgo de recidiva, en los que

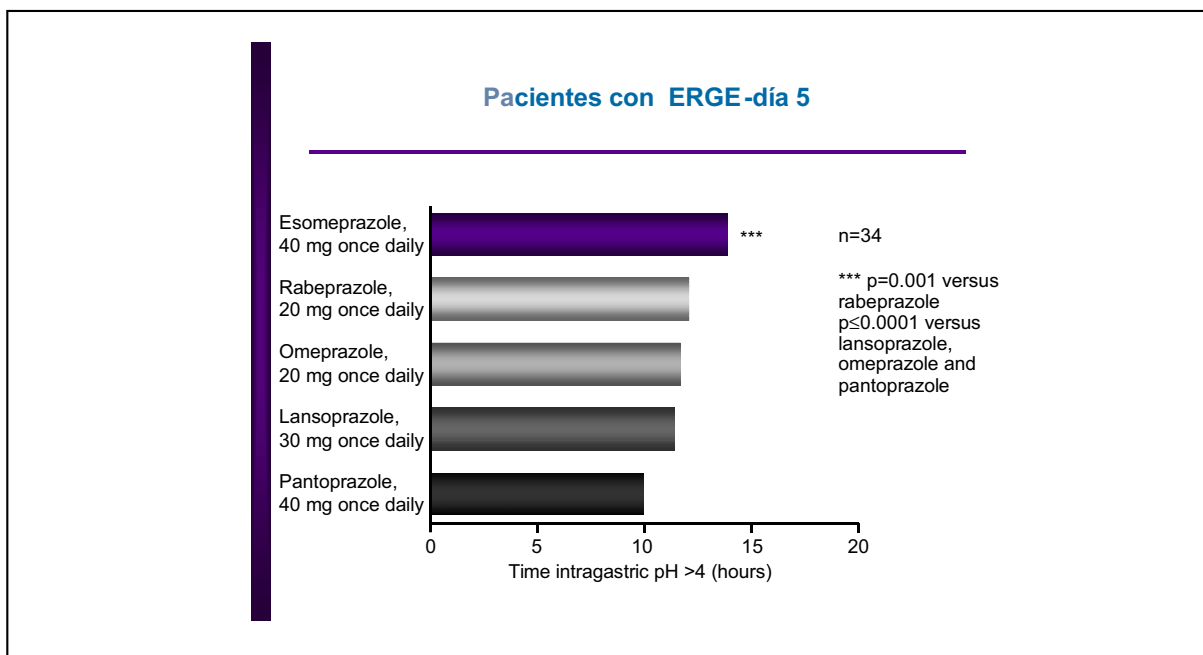


Figura 1. Comparación de esomeprazol oral con resto de IBP en enfermedad por reflujo. Esomeprazol proporciona un mejor control de la acidez en la enfermedad por reflujo (ERGE) y de forma significativa mantiene el pH intragástrico >4 durante más tiempo al compararlo con el resto de inhibidores de la bomba de protones.



la tasa de mortalidad es muy elevada. Por ello la existencia de nuevas terapias que reduzcan más la posibilidad de recurrencia es necesaria.

En el estudio controlado, aleatorio y a doble ciego de Khuroo et al⁷ incluyen 220 pacientes con hemorragia por úlcera péptica con alto riesgo de recidiva hemorrágica (hemorragia activa, vaso visible no sangrante y coágulo adherido) en los que no se practicó terapia endoscópica y se administraron 40 mg/12 h de omeprazol por vía oral durante 5 días o placebo. El grupo tratado con omeprazol presentó una clara y significativa reducción de la persistencia o recidiva de la hemorragia en comparación con el grupo placebo (10,9% vs 36,4%; $p < 0,001$). En el subanálisis, el efecto beneficioso del omeprazol sobre la recidiva se consiguió principalmente a expensas de los pacientes con estigmas de alto riesgo endoscópico. Este trabajo de Khuroo demuestra que el omeprazol puede ser una alternativa si no se dispone de terapia endoscópica, pero en nuestro medio los mejores resultados se obtienen al aplicar el tratamiento antsecretor tras la terapia endoscópica. Lau et al⁸ incluyen 240 pacientes con HDA activa o vaso visible tras conseguir la hemostasia mediante terapia endoscópica combinada. Los pacientes son aleatorizados para recibir bolo intravenoso (IV) inicial de 80 mg de omeprazol seguido de infusión IV continua de 8 mg/h, durante 3 días o placebo. En el grupo tratado con omeprazol se observa una significativa menor incidencia de recidiva hemorrágica (4,2 vs 20%; $p < 0,001$), que se asocia a una menor necesidad de transfusión y de cirugía, así como a una menor mortalidad que no alcanzó la significación estadística. En la misma línea, Sung et al⁹ aprecian una tasa de recurrencia hemorrágica a los 30 días de 1,1% en los pacientes con HDA de alto riesgo que reciben terapia endoscópica junto a infusión IV de omeprazol.

Los IBP también son beneficiosos administrados de forma precoz en espera de realizar la endoscopia (en las primeras 24 horas) y es una pauta coste-eficaz si se retiran al comprobar la ausencia de estigmas de alto riesgo¹⁰. En el registro canadiense de HDA no varicosa publicado recientemente se ha observado que el uso agudo de IBP puede reducir de forma independiente y significativa la nueva hemorragia, y a la vez disminuyen la tasa de recidiva en pacientes sin estigmas de alto riesgo, la mayoría de los cuales no se sometieron a tratamiento endoscópico¹¹.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE LOS IBP

Existe unanimidad en que para el empleo de los IBP en

el tratamiento de la hemorragia digestiva debemos perseguir un aumento rápido y mantenido del pH intragástrico en valores superiores a 6. En este sentido, la administración intravenosa de bolos repetidos ocasiona aumentos variables y oscilantes de pH y se obtienen mejores resultados con un bolo de 80 mg seguidos de perfusión continua¹²⁻¹⁴. Lin et al¹⁵ incluyen 100 pacientes con HDA activa tras practicar terapia endoscópica y los randomizan en dos grupos para recibir 300 mg en bolo IV de cimetidina seguido de 1200 mg en perfusión continua durante 3 días o 40 mg en bolo IV de omeprazol seguido de 160 mg en perfusión continua durante 3 días. Con la pauta de omeprazol en perfusión aprecian que el pH intragástrico es constante en torno a valores superiores a 6 lo que se asocia a una significativa menor tasa de recidiva hemorrágica (4 % vs 24%; $p < 0,04$).

Van Rensburg et al¹⁶ comparan diferentes dosis de pantoprazol en pacientes con HDA tras terapia endoscópica a los que realizan una monitorización del pH intragástrico durante 48 horas. La dosificación con mejores resultados es la administración de un bolo de 80 mg IV de pantoprazol seguido de perfusión continua de 8 mg/h de pantoprazol, con la que obtienen en la primeras 24 horas un pH medio de 6,1 en el 68% del tiempo analizado (rango 5,2-7,4). A las 48 horas el porcentaje medio de tiempo con pH > a 6 es del 64%. En esta misma línea diferentes estudios coinciden en que tanto el omeprazol como el pantoprazol administrados en forma de un bolo IV de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h es la dosis más adecuada, con la que se consigue un pH > 6 durante más del 90% del tiempo de administración¹⁷⁻¹⁹.

En el momento actual se dispone de esomeprazol por vía endovenosa. Aunque no existen estudios en pacientes con hemorragia, este preparado tiene una serie de características que lo hacen atractivo para esta indicación de hemorragia por úlcera péptica. Esomeprazol es el IBP que en diversos estudios ha demostrado tener la mayor capacidad para inhibir la secreción gástrica y aumentar el pH intragástrico cuando se comparan dosis habituales en la práctica clínica²⁰ (Figura 2). Igualmente estudios no publicados señalan que la pauta de un bolus de 80 mg/día seguido de la administración de 8 mg/hora consigue mantener el pH intragástrico por encima de 4 durante 21 de las 24 horas que siguen al inicio de su administración. Otra característica es que las dosis por vía endovenosa y las administradas por vía oral son equivalentes lo cual aporta ventajas clínicas²¹.

La utilización de IBP a altas dosis por vía oral, en estudios clínicos sin medición de pH, ha demostrado también ser capaz de disminuir la recidiva hemorrágica en series asiáticas

cas^{7,22} pero son precisos estudios controlados en población occidental para poder realizar una recomendación firme en nuestro medio.

La mayoría de las lesiones endoscópicas de alto riesgo recidivan dentro de los 3 primeros días, el 97% en la serie de Lin et al²³ y el 80% de los pacientes de la serie de Lau et al⁸ en ambos grupos de tratamiento (omeprazol vs placebo). Pasadas las primeras 96 horas el riesgo residual de recidiva hemorrágica es inferior al 1%²⁴, por lo que es aconsejable mantener la perfusión con los inhibidores de la bomba de protones durante 72 horas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
- 2- Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989;30:1704-7.
- 3- Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1565-84.
- 4- Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
- 5- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 2005;330:491-568.
- 6- Khuroo MS, 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;20:11-25.
- 7- Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
- 8- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
- 9- Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003;139:237-43.
- 10- Enns RA, Gagnon YM, Rioux KP, Levi AR. Cost-effectiveness in Canada of intravenous proton pump inhibitors for all patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:225-33.
- 11- Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1238-46.
- 12- Baak LC, Biemond I, Jansen JB, Lamers CB. Repeated intravenous bolus injections of omeprazole: effects on 24-hour intragastric pH, serum gastrin, and serum pepsinogen A and C. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:737-46.
- 13- Walt RP, Reynolds JR, Langman MJ, Smart HL, Kitchingman G, Somerville KW, et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH. *Gut* 1985;25:902-6.
- 14- Lanás A, Artal A, Blas JM, Arroyo MT, Lopez-Zaborras J, Sainz R. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:103-6.
- 15- Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158: 54-8.
- 16- van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Luhmann R, et al. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2635-41
- 17- Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1997;40:36-41.
- 18- Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996;69:225-31.
- 19- Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:328-33.
- 20- 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;60:531-9.
- 21- Wilder-Smith CH, Bondarov P, Lundgren M, Niaz M, Rohss K, Ahlbom H, et al. Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:191-7.
- 22- Kaviani MJ, Hasehemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni A, Merats S, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:211-216.
- 23- Lin HJ, Perng CL, Lee FY, Lee SD. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut* 1994;35:1389-93
- 24- Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer-risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut* 1994;35:146-9.

CONCLUSIONES

-Está justificada la utilización de inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva no varicosa hasta la realización de endoscopia.

-Posteriormente su indicación es en los pacientes de alto riesgo endoscópico después de la hemostasia endoscópica.

-Se recomienda bolo de 80 mg seguido de infusión IV constante de 8 mg/hora durante 3 días.

-Son precisos más estudios para poder recomendar dosis altas de inhibidores de la bomba de protones por vía oral.