

HOJA DE RUTA III: UTILIZACIÓN DE OMEPRAZOL

INTRODUCCIÓN:

El Omeprazol pertenece al grupo de fármacos conocidos como inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATPasa o *inhibidores de la bomba de protones (IBP)*. Ocupa desde su comercialización un destacado lugar en el control farmacológico de las enfermedades de la mucosa digestiva alta relacionadas con el ácido, siendo uno de los fármacos actualmente más prescritos.

La principal razón de su éxito radica en su gran potencia antsecretora determinada por una actuación selectiva sobre el eslabón final de la secreción de H^+ por la célula parietal: la ATPasa- H^+/K^+ o bomba de protones. El omeprazol es una base débil ($pK_a = 4$) que tras absorberse en el intestino delgado alcanza la célula parietal vehiculizado por la sangre. A valores de pH fisiológicos (≈ 7) la molécula de omeprazol no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. Sin embargo en un medio ácido, como el existente en la luz del canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza y queda atrapado. El omeprazol es un profármaco, ya que él mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere de la conversión posterior por el medio ácido de su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo: el derivado sulfonamido, que reacciona de forma rápida e irreversible con el sector luminal de la H^+/K^+ ATPasa originando el complejo inhibitorio. Una vez producido éste, la única manera que tiene la célula parietal para restaurar su capacidad de secretar ácido consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dada la larga semivida de la ATPasa- H^+/K^+ humana, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de H^+ (1).

USO CLÍNICO DE LOS IBP:

Existen en la actualidad cinco inhibidores de la bomba de protones (*omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol*) con una gran efectividad en el tratamiento de los trastornos digestivos relacionados con el ácido considerándose los **fármacos de elección** en el manejo de la úlcera péptica, erradicación de *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE, síndrome de Zollinger-Ellison y hemorragia digestiva alta. Indicaciones como la dispepsia no ulcerosa y las úlceras por stress son algo más controvertidas.

1. - Enfermedad por úlcera péptica:

Son múltiples los trabajos que demuestran la superioridad de los IBP sobre los Anti H_2 en la curación de la úlcera duodenal y gástrica (2, 3). Dosis de 20 mg/día de omeprazol, 40 mg/día de pantoprazol, 30 mg/día de lansoprazol y 20 mg/día de rabeprazol durante cuatro semanas para la úlcera duodenal y ocho semanas para la úlcera gástrica son las recomendadas. No existen datos concluyentes sobre el beneficio de un particular IBP respecto al resto en la curación de la úlcera gastroduodenal (4)

2. - Erradicación de Helicobacter pylori:

El descubrimiento del papel del H. Pylori en la etiopatogenia y la recidiva de la úlcera péptica ha supuesto un cambio significativo en el protocolo del tratamiento de ésta. La reducción de la tasa de recidiva de la enfermedad ulcerosa a 1-3% al año justifica el tratamiento erradicador. El tratamiento óptimo para la infección por H. Pylori continúa siendo un área de continua investigación. En la actualidad los regímenes terapéuticos más recomendados son los que combinan durante 7-10 días la triple terapia (IBP a dosis estándar, dos veces al día y dos antibióticos).

3. - Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

Numerosos estudios han documentado la marcada eficacia de los IBP tanto en el control de los síntomas por reflujo como en la curación de la esofagitis, con una eficacia superior a la ofrecida por los AntiH2 (5). Por regla general una dosis estándar de IBP (20 mg de omeprazol, 40 mg de pantoprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de rabeprazol) en ayuno suele ser suficiente para aliviar los síntomas de reflujo y curar la esofagitis hasta en un 85-90% de pacientes aunque ante un fracaso terapéutico se debe considerar doblar la dosis de estos fármacos.

Los IBP son igualmente recomendables en el tratamiento de mantenimiento y control de las recidivas de la enfermedad así como en las complicaciones de ésta como la estenosis péptica, el esófago de Barrett y los síntomas extraesofágicos (dolor torácico no cardíaco, laringitis crónica, asma, tos).

No existen diferencias entre los IBP disponibles actualmente para uso clínico (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) en la ERGE (6).

4. - Tratamiento y profilaxis de las úlceras por AINE:

Los IBP son también efectivos en la curación y prevención de lesiones gastrointestinales en pacientes *de alto riesgo* en tratamiento con AINE. Dosis diarias de 20 mg de Omeprazol son superiores a la Ranitidina y Misoprostol en la curación y prevención de úlceras y erosiones con mejor control sintomático en consumidores de AINE (7, 8).

Se consideran factores de riesgo de gastropatía por AINE (9) (en orden de importancia):

1. - Historia ulcerosa previa/complicaciones previas
2. - Características del AINE: Dosis altas, asociación de varios AINE, asociación con corticoides, asociación con anticoagulantes
3. - Edad > 60 años: a mayor edad mayor riesgo
4. - Enfermedad concomitante grave, enfermedad cardiovascular.

5. - Síndrome de Zollinger-Ellison:

Los pacientes con S de Zollinger –Ellison requieren antisecreción a altas dosis. El tratamiento inicial hasta la definitiva resección quirúrgica del gastrinoma son los IBP, por lo general, a doble dosis de la estándar (40 mg de omeprazol o rabeprazol, 60 mg de lansoprazol, 80 mg de pantoprazol, en una sola toma antes del desayuno) que se irá disminuyendo o aumentando en función de los niveles de secreción ácida basal (BAO).

6. -Dispepsia:

Tanto los anti-H2 como los IBP se han mostrado superiores al placebo en la desaparición y/o mejora de los síntomas de la dispepsia funcional. No se dispone sin embargo de suficientes estudios que muestren si existen diferencias entre ellos.

Parece ser que los IBP son más eficaces entre los pacientes que presentan síntomas ulcerosos que entre los que presentan síntomas de dismotilidad y la estrategia inicial mediante el tratamiento empírico con IBP se ha mostrado eficaz en la mejora de los síntomas (10).

7. - Profilaxis de las úlceras por stress:

Las úlceras por stress son una causa importante de morbilidad y mortalidad en UCI, en especial pacientes con ventilación mecánica, coagulopatía, shock, sepsis, fallo hepático, fallo renal, politraumatismo, quemaduras de más del 35% de la superficie corporal, trasplantados, traumatismos craneales o medulares, fallo multiorgánico o antecedentes de enfermedad ulcerosa o sangrado digestivo. En todos ellos estaría indicada la profilaxis. La mayoría de los trabajos disponibles emplean los anti-H₂ o el sucralfato como profilaxis del sangrado por úlcera de stress con buenos resultados. No obstante, recientes publicaciones hablan ya del beneficio adicional que pudiera ofrecer una supresión ácida más potente con los IBP, sin el temido riesgo de la neumonía nosocomial (11).

8. - Hemorragia digestiva alta no varicosa:

Los fármacos antiseoretos se utilizan habitualmente en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica, aunque los numerosos ensayos clínicos publicados hasta la actualidad no hayan podido demostrar su efecto beneficioso. La mayoría de estudios incluyen un número insuficiente de pacientes y su heterogeneidad los hace difícilmente comparables. No obstante, algunos estudios más recientes sugieren que la inhibición intensa de la secreción ácida gástrica, mediante la utilización de IBP, podría tener un efecto beneficioso **en pacientes seleccionados**.

Existen evidencias que indican que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. A un valor de pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un pH ≤ 5 estos procesos hemostáticos están completamente abolidos. El empleo de fármacos antiseoretos se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal a un valor superior a 6 de forma sostenida) para *optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión y prevenir la recurrencia del sangrado*. En este sentido, son numerosos los estudios que confirman la eficacia, tanto del omeprazol como el pantoprazol administrados en forma de bolo iv de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h, en conseguir un ph > 6 durante más del 90 % del tiempo de administración (12), constituyendo una alternativa adecuada y posiblemente superior a la administración de Anti-H₂ intravenoso (13). Los trabajos con el uso de pantoprazol intravenoso, aunque más limitados, parecen ofrecer datos similares (14). *La administración de altas dosis de IBP por vía iv en infusión continua reduce la incidencia de recidiva hemorrágica y la necesidad de cirugía*. Hay estudios que también muestran estos resultados con la administración de omeprazol oral a altas dosis dos veces al día (40 mg/12 h) en pacientes sin terapéutica endoscópica (15).

Se ha evaluado además la posible utilidad del tratamiento complementario con IBP tras la terapia endoscópica en úlceras de alto riesgo, mostrándose que el omeprazol, administrado a dosis elevadas por vía intravenosa, puede reducir la incidencia de recidiva hemorrágica, necesidad de transfusión y de cirugía tras el tratamiento endoscópico hemostático de úlceras pépticas de alto riesgo de recidiva (16), siendo además un tratamiento coste-efectivo (17).

Considerando los datos actualmente disponibles, *el tratamiento más recomendado en pacientes con hemorragia digestiva aguda por úlcera péptica serían los IBP por vía intravenosa (omeprazol o pantoprazol) administrados tras el tratamiento endoscópico.*

USO DE LOS IBP POR VIA INTRAVENOSA:

Todos los IBP están disponibles en presentación oral. En el caso de omeprazol y pantoprazol, se dispone además de formulación intravenosa. Sin embargo, las indicaciones precisas para el uso de estos IBP por vía intravenosa no están firmemente establecidas y **siempre que sea posible, la vía oral es de elección**.

Dos situaciones claras en las que el uso de las formulaciones intravenosas estaría recomendado son la hemorragia gastrointestinal aguda y pacientes con indicación de tratamiento con IBP en los que no fuera posible su administración por vía oral o estuviera desaconsejada esta vía (ej. , Pacientes en estado crítico, que presentan algún tipo de incapacidad para la deglución- absorción, etc).

1. - Hemorragia digestiva alta aguda por úlcera péptica:

Indicaciones:

- ❑ Pacientes con alto riesgo de recidiva hemorrágica (hemorragia activa, vaso visible no sangrante, coágulo adherido) tras el tratamiento endoscópico hemostático.
- ❑ Pacientes con riesgo elevado de fracaso del tratamiento endoscópico (shock hipovolémico, úlcera de cara posterior del bulbo duodenal o parte alta de curvatura menor gástrica, úlcera > 2 cm, hemorragia activa).
- ❑ Es poco probable que la administración intravenosa de IBP aporte beneficios en pacientes sin sangrado activo o sin estigmas endoscópicos de alto riesgo de recidiva hemorrágica. En estos casos la tasa de recurrencia es muy baja y en ellos el principal objetivo del tratamiento debiera ser la cicatrización ulcerosa (a las dosis habituales) y la eliminación de los factores de riesgo que pudieran estar implicados (*Helicobacter pylori*, AINE.). Emplear la vía oral
- ❑ La administración en perfusión intravenosa de los IBP en la prevención de hemorragia por úlceras de stress no está aún determinada. Emplear la vía oral.

Dosis:

- ❑ Bolo iv inicial de omeprazol o pantoprazol de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h durante 72 horas. Pasadas las 72 horas se administra el IBP por vía oral a las dosis recomendadas según el proceso de base (úlceras duodenal, gástrica, ERGE, Infección por *H. Pylori*...). Si la vía oral no fuese posible se administraría por vía intravenosa (40 mg iv/día).

2. - Pacientes con necesidad de IBP con intolerancia/ imposibilidad de la administración por vía oral:

En los pacientes con indicación de tratamiento antisecretor (ver apartado de uso clínico de los IBP) en que la vía oral no sea posible se administra el IBP por vía intravenosa (dosis de 40 mg/ 24 h ó 40 mg / 12 h, según la patología y el grado de inhibición de la secreción ácida que se precise).

CONCLUSIONES:

- Los IBP se comportan en el paciente hospitalizado como equivalentes terapéuticos.
- Las dosis y vía a utilizar según las indicaciones y situaciones clínicas se resumen en el siguiente cuadro:

Omeprazol 20mg/24h vía oral	Enfermedad úlcera péptica Tratamiento y profilaxis úlcera por AINE Profilaxis úlcera por stress
Omeprazol 20-40mg/24h vía oral	ERGE, según síntomas
Omeprazol 20mg/12h vía oral	Erradicación H. Pylori (triple terapia)
Omperazol 40mg/24h vía oral	Zollinger Ellison (posibilidad de aumentar a 60mg/24h según síntomas: 40-0-20)
Omeprazol 40mg/24h via IV	Situaciones anteriores donde v.o no es posible
Omeprazol 80mg IV bolo + perfusión 8mg/h, 72h	Hemorragia digestiva alta aguda por úlcera péptica

BIBLIOGRAFÍA:

1. - Navarro MA, Rael N, Torres F, Granero L, García-Zaragoza E, Esplugues JV, Esteban Peris J. Diferencias en la liberación de omeprazol en cuatro preparados comerciales: influencia del pH y la concentración iónica. Gastroenterol y Hepatol. 1998; 21(2): 63-70.
2. - Holt, S, Howden, CW. Omeprazole. Overview and opinion. Dig Dis Sci 1991; 36:385.
3. - Bader, JP, Delchier, JC. Clinical efficacy of pantoprazole compared with ranitidine. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8 suppl 1:47.
4. - Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs 1998; 56 (3): 307-35.
5. - Chiba, N, De Gara, CJ, Wilkinson, JM, Hunt, RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. Gastroenterology 1997; 112 (6): 1798-810.
6. - Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001.
7. - Yeomans, ND, Tulassay, Z, Juhász, L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338(11): 719-26.
8. - Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepañski L, Walker D, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338(11): 727.
9. - Lanás A, Arroyo MT. Estrategias en la prevención de la gastropatía por AINE. Gastroenterol y Hepatol 1998; 21 (3): 48-54.

10. - Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003.
11. - Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Semin Gastrointest Dis.* 2003 14 (1): 11-9.
12. - Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, Panadés A, Saló J, Saperas E, Villanueva C y Planas R. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia alta aguda no varicosa. *Gastroenterol y Hepatol* 2003; 2: 70-85.
13. - Huggins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitor versus H2-antagonist for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (3): 433-7.
14. - Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003; 63 (1): 101-33.
15. - 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.
16. - 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.
17. - Lee KK, You JH, Wong IC, Kwong SK, Lau JY, Chan TY, Lau JT, Leung WY, Sung JJ, Chung SS. Cost- effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57 (2): 160-4.