

## ACTUALIZACIÓN EN INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

### Nuevos datos sobre la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta

Xavier Calvet

Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

#### PALABRAS CLAVE

Hemorragia digestiva por úlcera péptica;  
Inhibidor de la bomba de protones;  
Esomeprazol;  
Tratamiento endoscópico

#### Resumen

Es necesaria una inhibición muy potente del ácido gástrico para el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. Un ensayo clínico controlado con placebo publicado recientemente ha demostrado claramente la eficacia del tratamiento con esomeprazol en perfusión para prevenir la recidiva hemorrágica en este contexto. Asimismo, la perfusión de un inhibidor de la bomba de protones antes de la endoscopia diagnóstica disminuye la necesidad de tratamiento endoscópico y acorta la estancia media de los pacientes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Peptic ulcer  
hemorrhage;  
Proton pump inhibitor;  
Esomeprazole;  
Endoscopic treatment

#### New data on the efficacy of proton pump inhibitors in upper gastrointestinal bleeding

#### Abstract

Gastric pH should be maintained at very high values to prevent peptic ulcer rebleeding. A recent randomized trial, however, has confirmed that intravenous infusion of esomeprazole decreases the rebleeding rate after endoscopic therapy. In addition, the use of proton pump inhibitor perfusion at admission before diagnostic endoscopy reduces the need for endoscopic therapy and shortens the mean length of hospital stay.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Recientemente, se han publicado nuevos datos sobre el tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva que merecen destacarse. En este sentido, se han publicado las nuevas recomendaciones internacionales para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa<sup>1</sup>, revisiones sistemáticas sobre la eficacia relativa de los distintos inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>2</sup>, estudios aleatorizados bien diseñados que confirman la eficacia de los IBP en perfusión<sup>3</sup> y nuevos estudios sobre la utilidad de la perfusión de IBP antes de la endoscopia<sup>4,5</sup>, que justifican una puesta al día sobre el tema.

### Inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta

El tratamiento farmacológico de elección en los pacientes con hemorragia digestiva son los IBP, que son los fármacos que consiguen una mayor inhibición de la secreción ácida. Los IBP se han mostrado claramente más eficaces que el placebo o los antagonistas H<sub>2</sub> (tabla 1)<sup>6</sup> y que la somatostatina<sup>7</sup> en la prevención de la recidiva hemorrágica tras la hemorragia digestiva no varicosa. Por el contrario, la eficacia de los antagonistas H<sub>2</sub> en un metaanálisis que incluyó 32 estudios y 3.782 pacientes no fue superior a la del placebo<sup>8</sup>.

### Mecanismo de acción

Los IBP actúan a través de la prevención del efecto inhibitorio del ácido y la pepsina gástricos en los mecanismos de coagulación. Así, estudios in vitro han mostrado un potente efecto fibrinolítico de la pepsina y el ácido a pH 1. Cuando se inhibe la secreción ácida y el pH gástrico se eleva, el efecto fibrinolítico disminuye, aunque se demuestra un efecto fibrinolítico incluso con un pH de 5,5<sup>9</sup>. Respecto a la agregación plaquetaria, ésta se inhibe cuando el pH es < 6,8<sup>10</sup>. Estos datos sugieren que es necesaria una inhibición ácida máxima en la luz gástrica para obtener un efecto hemostático óptimo. Obtener un pH tan elevado resulta difícil, dado que la escala de pH es logarítmica. Así, pasar de un pH de 1 (el normal gástrico) a un pH de 6 a 7 (el deseado en pacientes con hemorragia) significa inhibir la secreción de ácido a 1/10<sup>6</sup> o 1/10<sup>7</sup> veces su valor basal, es decir, más de un millón de veces, por lo que se requerirán fármacos muy eficaces y dosis altas de IBP, tal como veremos más adelante.

**Tabla 1** Eficacia de los inhibidores de la bomba de protones frente a los antagonistas H<sub>2</sub> y el placebo para la prevención de la recidiva hemorrágica, la cirugía y la mortalidad

	OR (IC del 95%)	NNT
Recidiva	0,41 (0,26 a 0,64)	10
Cirugía	0,49 (0,32 a 0,74)	34
Mortalidad	0,53 (0,31 a 0,91)	50

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar para disminuir un evento; OR: odds ratio.

### Efecto del tratamiento previo y la farmacogenética sobre la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones

Los datos de la eficacia de los IBP en la hemorragia digestiva alta no varicosa se han obtenido en estudios muy heterogéneos; unos utilizaron tratamiento hemostático endoscópico y otros no, con diferentes vías de administración del IBP y distintos IBP, y muchos de ellos en pacientes orientales. Todos estos factores, como veremos, pueden influir en el efecto inhibidor de la secreción ácida del IBP y, en consecuencia, en la eficacia terapéutica.

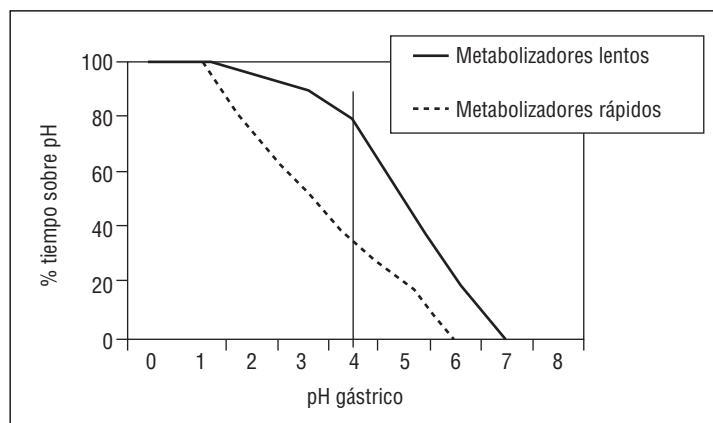
Así, en primer lugar, cuando se realiza tratamiento hemostático endoscópico óptimo, la tasa de recidiva hemorrágica disminuye marcadamente. Si el tratamiento farmacológico pretende disminuir la recidiva de manera significativa en estos pacientes ya tratados, tendrá que ser extremadamente efectivo. Y, en segundo lugar, la mayoría de los individuos de raza caucásica —nuestros pacientes— son metabolizadores rápidos de los IBP, lo que implica que, tras la administración de estos fármacos, presentan un grado de inhibición del ácido notablemente inferior al de los pacientes orientales, mayoritariamente metabolizadores lentos (fig. 1)<sup>11</sup>. Por todos estos motivos, se ha considerado que la eficacia de los IBP en pacientes caucásicos después de tratamiento endoscópico correcto no estaba claramente demostrada.

### Eficacia de esomeprazol en perfusión en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica tras tratamiento endoscópico. El estudio PUB

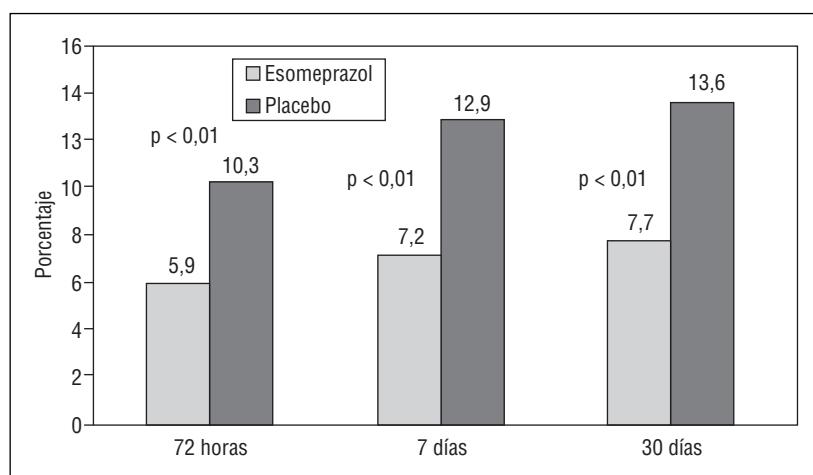
Para responder a esta pregunta y determinar si dosis altas de IBP eran eficaces en el contexto de una población internacional tras el tratamiento endoscópico adecuado, se realizó el estudio PUB. En este estudio aleatorizado y doble ciego, recientemente publicado por Sung et al<sup>3</sup>, se comparó esomeprazol por vía endovenosa (80 mg en bolo seguido por perfusión de esomeprazol 8 mg/h durante 72 h) con placebo en un grupo de 764 pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica. Tras las 72 h iniciales, todos los pacientes recibían tratamiento con esomeprazol 40 mg por vía oral cada 24 h. La utilización de esomeprazol endovenoso redujo la tasa de recidiva hemorrágica del 10,3 al 5,9% (diferencia -4,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,6% a -8,3%; p = 0,026) respecto a placebo (fig. 2). Este descenso de la tasa de recidiva —objetivo primario del estudio— se asoció a un claro descenso de las necesidades de cirugía y mortalidad (el 5,4 frente al 2,7% y el 2,1 frente al 0,8%, respectivamente). Por tanto, la evidencia actual sugiere que en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera con estígmas endoscópicos de riesgo alto y tras la hemostasia endoscópica, el tratamiento de elección es esomeprazol por vía endovenosa en perfusión durante 72 h.

### Evidencia respecto al uso de otros fármacos u otras dosis de inhibidores de la bomba de protones

Es necesario preguntarse cuál es la evidencia respecto de otros IBP, ya que los resultados con esomeprazol no son directamente extrapolables a otros fármacos. Así, revisiones recientes muestran que la eficacia de los IBP varía mucho en función del fármaco utilizado. Los IBP más eficaces pueden



**Figura 1** Eficacia comparada de una dosis única de rabeprazol en metabolizadores lentos (línea gris continua) o metabolizadores rápidos de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (línea de puntos). Como puede observarse, la misma dosis de fármacos es mucho más efectiva y mantiene un pH por encima de 4 (línea negra vertical) durante el 80% del tiempo diario en metabolizadores lentos de los IBP. Por el contrario, el pH se mantiene por encima de 4 menos del 40% del tiempo en metabolizadores rápidos. Adaptado de Horai et al<sup>11</sup>.



**Figura 2** Efecto de la perfusión de esomeprazol sobre las tasas de recidiva hemorrágica a los 3, los 7 y los 30 días. La infusión endovenosa de esomeprazol redujo de manera significativa la tasa de recidiva hemorrágica en los tres casos. Adaptado de Sung et al<sup>3</sup>.

producir una inhibición del ácido de 10 a 15 veces superior a la que inducen los menos eficaces (fig. 3)<sup>2</sup>. En pacientes con hemorragia digestiva tras el tratamiento endoscópico, omeprazol ha demostrado su eficacia en estudios en población asiática<sup>12</sup>. Por otro lado, los estudios con pantoprazol presentan resultados discordantes. Un estudio también realizado en Asia mostró resultados positivos, pero otros estudios han mostrado resultados negativos<sup>13</sup>. También es posible que dosis inferiores de IBP en bolo pudieran ser igualmente efectivas; sin embargo, los estudios al respecto presentan problemas metodológicos y el número de pacientes analizados es insuficiente para demostrar equivalencia<sup>14</sup>.

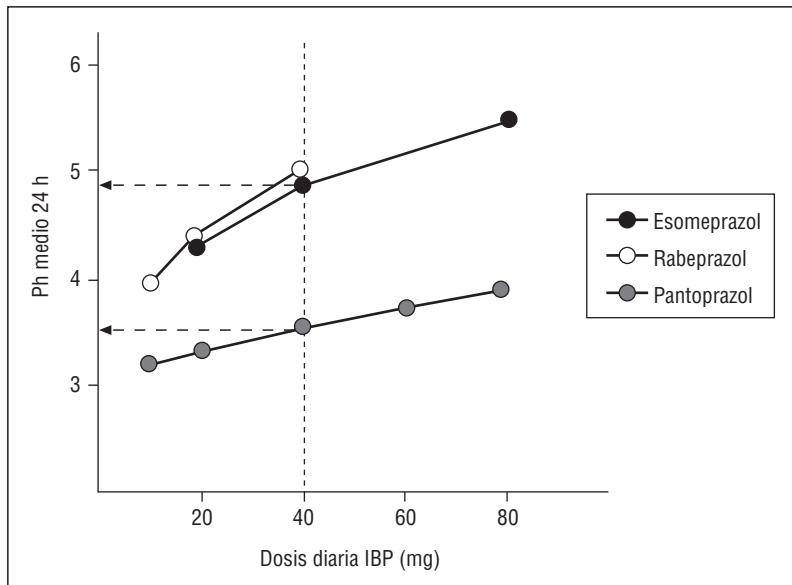
#### Eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en perfusión antes de la endoscopia

Un metaanálisis reciente, que agrupó 5 estudios, sugiere que iniciar la administración de IBP en el momento del ingreso en pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa disminuye el número de pacientes con sangrado activo al realizar la endoscopia, la necesidad de tratamiento endoscópico y la estancia media de los pacientes<sup>4</sup>. La perfusión intravenosa de IBP antes de la endoscopia parece especialmente efectiva<sup>5</sup>. Es, además, coste-efectiva y reduce los costes totales del episodio de hemorragia en distintos escenarios<sup>15,16</sup>. En

centros especializados –donde se asocia a endoscopia inmediata o manejo óptimo–, la perfusión inicial de IBP no reduce la tasa de recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía o la mortalidad<sup>4</sup>. Sin embargo, su eficacia será previsiblemente mayor si se retrasa el tratamiento endoscópico, sea porque es necesario el traslado a un centro sanitario con recursos terapéuticos adecuados o sea porque no se dispone de endoscopia inmediata o de un endoscopista experimentado.

#### Conclusión

La evidencia científica actual sugiere que en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica, tras tratamiento endoscópico, la perfusión continua de esomeprazol durante 72 h reduce la tasa de recidiva hemorrágica y es, por tanto, el tratamiento de elección. Es probable que otros IBP en perfusión sean también eficaces, aunque en este momento la evidencia al respecto en población caucásica es mucho más limitada. Por otro lado, debe evitarse el uso de IBP en bolo o dosis altas por vía oral dada la escasa evidencia disponible. Finalmente, el uso de IBP en perfusión en el momento de la admisión del paciente y antes de la endoscopia reduce la necesidad de tratamiento endoscópico y la estancia media en pacientes con hemorragia digestiva alta.



**Figura 3** Eficacia comparada de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a distintas dosis. Puede observarse (línea de puntos vertical) que 40 mg de esomeprazol o rabeprazol mantienen el pH gástrico medio de 24 h alrededor de 5, frente a la misma dosis de pantoprazol, que alcanza sólo un pH medio de 3,5. Dado que se trata de una escala logarítmica, puede estimarse que el grado de inhibición ácida es de 10 a 15 veces superior con los IBP más eficaces respecto del menos eficaz. Adaptado de Kirchheimer J et al<sup>2</sup>.

## Conflictos de intereses

El Dr. Xavier Calvet declara tener los siguientes conflictos de intereses: Astra-Zeneca: consultoría, honorarios por docencia, becas de investigación; Janssen-Cilag: becas para investigación; Almirall-Prodesfarma: consultoría, honorarios por docencia.

## Bibliografía

- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-13.
- Kirchheimer J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:19-31.
- Sung JJY, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding A Randomized Trial. *Ann Inter Med.* 2009; 150:455-64.
- Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G, Forman D, Howden C, Moayyedi P. Does proton pump inhibitor (PPI) treatment initiated before endoscopy work in unselected upper gastrointestinal bleeding? A Cochrane systematic review update. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *New Eng J Med.* 2007;356:1631-40.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002094.
- Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, Moussia M, Tsianos G, Galeas T, et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1192-9.
- Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H-2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2002;16:1137-42.
- Valenzuela GA, Spotnitz WD, Stone DD. Pepsin fibrinolysis of artificial clots made from fibrinogen concentrate and bovine thrombin: the effect of pH and epsilon aminocaproic acid. *Surg Endosc.* 1989;3:148-51.
- 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;74:38-43.
- Horai Y, Kimura M, Furue H, Matsuguma K, Irie S, Koga Y, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:793-803.
- Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung M, Wong SKH, Wu JCY, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New Eng J Med.* 2000;343:310-6.
- Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z, et al. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol.* 2009;23:287-99.
- Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:3011-8.
- Tsoi KKF, Lau JYW, Sung JJY. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastroint Endos.* 2008;67:1056-63.
- Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, Adam V, Fallone C, Mayrand S, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:418-25.