



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

11215

6
20
M

OMEPRAZOL I.V. CONTRA RANITIDINA I.V. EN EL MANEJO
DE LA GASTRITIS EROSIVA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE GABRIEL MACIAS MEDINA

ASESORES:

DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE

DRA. ROCIO VARGAS



SEGUNDA Y SOLIDARIDAD SOCIAL

MEXICO, D. F.

1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

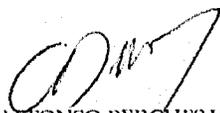
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO " LA RAZA "
I. M. S. S.
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

TESIS DE POSTGRADO

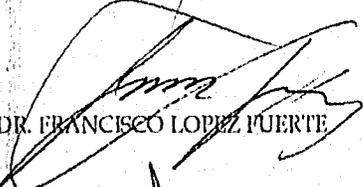
OMEPRAZOL IV CONTRA RANITIDINA IV
EN EL MANEJO DE LA GASTRITIS
EROSIVA.

DR. JOSE GABRIEL MACIAS
MEDINA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:


DR. ALFONSO PERCHES VEGA

ASESOR DE TESIS:


DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE

JEFE DE SERVICIO DE ENSEÑANZA:


DR. ARTURO ROBLES PARAMO



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

A MI ESPOSA

E HIJO.

A MIS PADRES

Y HERMANOS.

A MIS SUEGROS.

POR SU GRAN PACIENCIA, APOYO MORAL
Y ECONOMICO SIN LOS CUALES NO
HUBIERA CONCLUIDO MI META.

TITULO: OMEPRAZOL IV CONTRA RANITIDINA IV
EN EL MANEJO DE LA GASTRITIS EROSIVA

DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
GASTROENTEROLOGIA Y ENDOSCOPISTA
MATRICULA:

DR. JOSE GABRIEL MACIAS MEDINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE GASTROENTEROLOGIA
MATRICULA: 10243267

DRA. ROCIO VARGAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
MATRICULA: 10130314

I N D I C E

ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ESPECIFICACION DE VARIABLES	16
OBJETIVOS	18
HIPOTESIS	19
PROGRAMA DE TRABAJO (MATERIAL Y METODOS)	20
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	22
TABLAS	23
BIBLIOGRAFIA	24

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las ulceraciones superficiales (erosiones) del estómago confinadas a la capa mucosa son producidas por una variedad de condiciones, agentes y drogas, incluyendo pronunciado stress fisiológico (erosiones de stress), aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES), alcohol, trauma local directo, rayos X, cáusticos, reflujo de bilis hacia el estómago, uremia, isquemia de la mucosa y un número de otras drogas. Las erosiones varían en tamaño y número, pueden ser focales o difusas, y pueden involucrar cualquier porción del estómago y algunas veces el duodeno y esófago contiguos. Las erosiones son asociadas con una variedad de grados, hemorragia subepitelial e inflamación de la mucosa contigua, aunque en muchas ocasiones la inflamación tiende a ser mínima. Algunas de las lesiones pueden ser profundas, extendiéndose por debajo de la muscularis mucosae, representando de este modo úlceras (agudas o crónicas) si están asociadas con tejido de granulación y fibrosis).

La gastritis erosiva es generalmente asintomática. Un número pequeño de pacientes experimentan malestar epigástrico, anorexia, náuseas, y/o vómito, pero si estos síntomas están relacionados con la lesión superficial o incitan la causa no es siempre claro. Los pacientes que toman AINES, por ejemplo, a menudo tienen síntomas dispepticos, pero la presencia o ausencia de síntomas no se correlaciona bien con la presencia o ausencia de lesiones gástricas.

La manifestación más común de las erosiones gástricas es el sangrado gastrointestinal alto, llamada gastritis hemorrágica. El sangrado puede manifestarse como hematemesis, melena, "grumos de café", presencia de sangre en el aspirado gástrico, o síntomas de choque. Algunas veces el sangrado es oculto, detectándose por una prueba de guayaco o presentándose con síntomas de anemia crónica, especialmente en pacientes que toman aspirinas u otros AINES. En ocasiones una úlcera profunda se acompaña de gastritis erosiva perforante. Esta es una rara complicación de gastritis erosiva inducida por AINES, pero esto es más común en gastritis erosiva por stress, especialmente en erosiones de Cushing o úlceras.

Las erosiones gástricas pueden ser detectadas con un cuidadoso estudio de doble contraste con bario, pero la endoscopia es el método más sensible de diagnóstico. El endoscopista las observa pequeñas, superficiales, ulceraciones con base gris, con o sin hemorragia asociada. Si el endoscopista cree que tienen profundidad apreciable y se extienden por debajo de la mucosa, son llamadas úlceras más que erosiones. La mucosa puede aparecer también edematosa, eritematosa y friable, como si verdaderamente estuviera inflamada. En adición, frecuentemente hay hemorragias pequeñas subepiteliales. Debido a que la gastritis erosiva es mayormente asintomática, muchos casos permanecen sin diagnóstico a menos que aparezca sangrado o se realice endoscopia por alguna razón. Se estima, por ejemplo, que quizás la mitad de los pacientes artríticos que toman en forma crónica AINES tienen gastritis erosiva sin diagnóstico.

Barrera mucosa gástrica. La patogénesis del daño agudo de la mucosa gástrica no es bien entendido, aunque en años recientes se han descubierto conocimientos nuevos. Durante los años sesentas, la mayor causa de daño agudo de la mucosa gástrica se pensó que era el rompimiento de la barrera mucosa por difusión retrograda del ácido.

El epitelio del estómago normal es muy impermeable, una propiedad atribuible a las "estrecheces" de las uniones estrechas (zonula ocluyente) entre las células epiteliales superficiales contiguas y depresiones. Como resultado, la superficie gástrica es bastante impermeable a muchas sustancias, incluyendo H^+ y otros iones, así el ácido secretado en la luz no penetra en la mucosa, y el estómago puede mantener una diferencia de potencial eléctrico (PD) de aproximadamente -40 mV a través del epitelio.

Prostaglandinas y citoprotección. A fines de los años 70 y principios de los 80, el papel protector de la mucosa por las prostaglandinas fue propuesto y el concepto de "citoprotección" fue desarrollado. Ciertamente las prostaglandinas, producidas en la mucosa gástrica, juegan un papel significativo en el mantenimiento de la integridad de la estructura y función de la mucosa gástrica.

Las erosiones gástricas pueden ser detectadas con un cuidadoso estudio de doble contraste con bario, pero la endoscopia es el método más sensible de diagnóstico. El endoscopista las observa pequeñas, superficiales, ulceraciones con base gris, con o sin hemorragia asociada. Si el endoscopista cree que tienen profundidad apreciable y se extienden por debajo de la mucosa, son llamadas úlceras más que erosiones. La mucosa puede aparecer también edematosa, eritematosa y friable, como si verdaderamente estuviera inflamada. En adición, frecuentemente hay hemorragias pequeñas subepiteliales. Debido a que la gastritis erosiva es mayormente asintomática, muchos casos permanecen sin diagnóstico a menos que aparezca sangrado o se realice endoscopia por alguna razón. Se estima, por ejemplo, que quizás la mitad de los pacientes artríticos que toman en forma crónica AINES tienen gastritis erosiva sin diagnóstico.

Barrera mucosa gástrica. La patogénesis del daño agudo de la mucosa gástrica no es bien entendido, aunque en años recientes se han descubierto conocimientos nuevos. Durante los años sesentas, la mayor causa de daño agudo de la mucosa gástrica se pensó que era el rompimiento de la barrera mucosa por difusión retrograda del ácido.

El epitelio del estómago normal es muy impermeable, una propiedad atribuible a las "estrecheces" de las uniones estrechas (zonula ocluyente) entre las células epiteliales superficiales contiguas y depresiones. Como resultado, la superficie gástrica es bastante impermeable a muchas sustancias, incluyendo H^+ y otros iones, así el ácido secretado en la luz no penetra en la mucosa, y el estómago puede mantener una diferencia de potencial eléctrico (PD) de aproximadamente - 40 mV a través del epitelio.

Prostaglandinas y citoprotección. A fines de los años 70 y principios de los 80, el papel protector de la mucosa por las prostaglandinas fue propuesto y el concepto de "citoprotección" fue desarrollado. Ciertamente las prostaglandinas, producidas en la mucosa gástrica, juegan un papel significativo en el mantenimiento de la integridad de la estructura y función de la mucosa gástrica.

Las erosiones gástricas pueden ser detectadas con un cuidadoso estudio de doble contraste con bario, pero la endoscopia es el método más sensible de diagnóstico. El endoscopista las observa pequeñas, superficiales, ulceraciones con base gris, con o sin hemorragia asociada. Si el endoscopista cree que tienen profundidad apreciable y se extienden por debajo de la mucosa, son llamadas úlceras más que erosiones. La mucosa puede aparecer también edematosa, eritematosa y friable, como si verdaderamente estuviera inflamada. En adición, frecuentemente hay hemorragias pequeñas subepiteliales. Debido a que la gastritis erosiva es mayormente asintomática, muchos casos permanecen sin diagnóstico a menos que aparezca sangrado o se realice endoscopia por alguna razón. Se estima, por ejemplo, que quizás la mitad de los pacientes artríticos que toman en forma crónica AINES tienen gastritis erosiva sin diagnóstico.

Barrera mucosa gástrica. La patogénesis del daño agudo de la mucosa gástrica no es bien entendido, aunque en años recientes se han descubierto conocimientos nuevos. Durante los años sesentas, la mayor causa de daño agudo de la mucosa gástrica se pensó que era el rompimiento de la barrera mucosa por difusión retrograda del ácido.

El epitelio del estómago normal es muy impermeable, una propiedad atribuible a las "estrecheces" de las uniones estrechas (zonula ocluyente) entre las células epiteliales superficiales contiguas y depresiones. Como resultado, la superficie gástrica es bastante impermeable a muchas sustancias, incluyendo H^+ y otros iones, así el ácido secretado en la luz no penetra en la mucosa, y el estómago puede mantener una diferencia de potencial eléctrico (PD) de aproximadamente -40 mV a través del epitelio.

Prostaglandinas y citoprotección. A fines de los años 70 y principios de los 80, el papel protector de la mucosa por las prostaglandinas fue propuesto y el concepto de "citoprotección" fue desarrollado. Ciertamente las prostaglandinas, producidas en la mucosa gástrica, juegan un papel significativo en el mantenimiento de la integridad de la estructura y función de la mucosa gástrica.

Estudios subsecuentes por otros investigadores demostraron que el tratamiento previo a animales de experimentación con prostaglandinas no protegen completamente sus estómagos de los efectos dañinos del alcohol; mientras la superficie y depresiones epiteliales fueron verdaderamente dañadas, las prostaglandinas previnieron la profundización de la necrosis y hemorragia de la mucosa gástrica, permitiendo la curación más rápida después de retirar los agentes perjudiciales. En realidad, después de la destrucción de áreas de superficie del epitelio gástrico, la superficie fue rápidamente reepitelizada por la rápida migración de las células epiteliales a través de una lámina basal intacta sobre la superficie denudada. Este rápido proceso de reparación es llamado "restitución" y no requiere replicación celular.

El concepto de la producción local de ciertas prostaglandinas en la mucosa gástrica sirven para mantener esta integridad y protección de erosión y ulceración proporcionando una hipótesis para la patogénesis de la gastritis erosiva y producción de úlceras por aspirina y otros AINES.

Moco, bicarbonato y riego sanguíneo. El epitelio gastrointestinal secreta una capa de moco insoluble en agua que cubre la mucosa. El moco contiene aproximadamente 95% de agua y 5% de glucoproteínas, que modestamente impide (cerca del cuádruple comparado con el agua) el movimiento de iones hidrógeno. El moco tiene una pequeña capacidad amortiguadora; esto principalmente sirve como una capa de gel en el que el bicarbonato del epitelio superficial es secretado. El moco superficial es dinámico, sufriendo renovación continua. Bajo condiciones normales, el moco es permeable a la vitamina B 12 (PM = 1350) pero no para la mioglobina (PM = 17500). Por lo tanto, la permeabilidad de la pepsina con un peso molecular de aproximadamente 35,000 es inhibido por el moco. Sin embargo, la pepsina es capaz de disolver el moco por degradación de puentes disulfuro en regiones del núcleo protéico, y resultando subunidades de peso molecular bajo que tienen una baja viscosidad y no forman gel. La viscosidad del moco gástrico es medido con una lámpara de endidura y es de aproximadamente 100 milimicras.

Datos preliminares sugieren que algunos pacientes con úlcera gástrica y duodenal tienen un gel mucoso cubriendo la mucosa que es un poco más "débil" estructuralmente que en sujetos normales. El mecanismo de esta es desconocido, pero ha sido postulado que es debido a un incremento en la secreción del pepsinógeno I, que digiere el moco más fácilmente que otras formas de pepsinógeno. Permanecen aún muchas preguntas sin resolver acerca de la secreción de moco, su síntesis y degradación y su papel en las enfermedades ulcerosas.

Las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal son capaces de transportar y/o sintetizar bicarbonato. El bicarbonato, probablemente en asociación con el sodio, entran inmediatamente en la membrana celular apical adyacente y en la base de la barrera mucosa. Por lo tanto, en el estómago hay un gradiente de pH para luz y la membrana celular apical. Algunas observaciones importantes en cuanto a la secreción de bicarbonato por la mucosa gastrointestinal incluyen: (1) la secreción de bicarbonato de la mucosa del duodeno proximal es aproximadamente el doble que el bicarbonato secretado por el estómago entero, (2) hay un alto gradiente de bicarbonato desde el duodeno proximal al duodeno distal (3) agonistas potentes de la secreción de bicarbonato incluye prostaglandinas de la clase A y E, acidificación luminal, y algunas hormonas gastrointestinales (e.g., péptido intestinal vasoactivo), y (4) la secreción de bicarbonato por el epitelio es inhibida por inhibidores de la ciclooxigenasa (e.g., indometacina), sugieren que la producción de prostaglandinas endógenas juegan un papel en el mantenimiento de la producción basal de bicarbonato.

En la úlcera duodenal activa, la producción de bicarbonato por el bulbo duodenal es marcadamente disminuida comparada con sujetos normales y en respuesta a acidificación luminal. Sin embargo, en reposo y estimulando la producción de bicarbonato en el duodenoproximal es comparable. En contraste a otros defectos fisiopatológicos, hay menos solapamiento (cerca de un cuarto) entre ulcerosos y sujetos normales. El mecanismo de este defecto, si es causa o efecto, es comúnmente bajo investigación. Es de interés, sin embargo que la PGE 2 un potente agonista de la producción de bicarbonato gastrointestinal, produce significativamente menos producción de bicarbonato en pacientes con úlcera duodenal activa, sugiriendo un defecto celular o subcelular en la secreción de bicarbonato. Además, la evaluación histológica del duodeno en pacientes con úlcera duodenal inactiva falla o revela alguna notable diferencia en sujetos normales explicado por el descenso del moco e secreción de bicarbonato. (1)

El flujo sanguíneo es claramente esencial para la conservación de la integridad gastroduodenal, como sucede con cualquier tejido. Es difícil decir si las reducciones del flujo sanguíneo mucoso son únicamente importantes en la enfermedad ulcerosa. Hay abundantes datos en animales que muestran que la reducción del flujo sanguíneo a la mucosa gastroduodenal produce formación aguda de lesiones. En la rata, el estómago es más resistente a la isquemia que el duodeno. No se observan lesiones gástricas sino hasta que el flujo se reduce por debajo de un umbral del 40% de la línea basal. A la inversa, la formación de lesión duodenal se relaciona en forma lineal con una reducción en el flujo, sin un nivel de umbral. Otros datos en animales muestran estasis vascular en lechos capilares y disminución del flujo sanguíneo, como respuesta a etanol al 100% tópico. Subsecuentemente se desarrollan lesiones mucosas hemorrágicas.

El tratamiento previo con dimetil PGE 2 o tiosulfato de sodio previene los cambios vasculares y la formación de lesiones, sin aumentar de manera congruente el flujo sanguíneo basal. Otros también han demostrado que el dimetil PGE 2 reduce la formación de lesiones como respuesta al etanol al 100%. Aunque el flujo sanguíneo está disminuido, en grado muy manifiesto, en las lesiones gástricas inducidas por toxinas, que pueden prevenirse con prostaglandinas, éstas no aumentan el flujo sanguíneo en áreas sin lesiones ni en animales control que no reciben toxinas. No está claro si las prostaglandinas conservan el flujo en presencia de una lesión para prevenir una lesión más intensa, o si previenen la lesión mucosa inicial que conduce a la reducción del flujo sanguíneo.

Los capilares de la mucosa intercambian cloruro por bicarbonato en la superficie basal de la célula parietal, y luego entregan el bicarbonato a la superficie del epitelio en la mucosa gástrica. Este proceso se ha conocido como la "marea alcalina". Este mecanismo puede aumentar el escape de bicarbonato al interior de la capa mucoide formada cuando se produce esfacelo epitelial con la lesión. El bicarbonato en la capa mucoide es esencial para la restitución. Una reducción en el flujo de la mucosa reduciría la capacidad de amortiguamiento y la entrega de bicarbonato al área de la lesión y puede impedir la restitución normal. Esta hipótesis aún no está comprobada.

En el ser humano se han comunicado varios casos de úlceras gástricas crónicas causadas por insuficiencia mesentérica, que sólo se repararon después de procedimientos de revascularización. No es claro el mecanismo de la perturbación vascular en la causa de la úlcera péptica, aunque hay muchas pruebas que sugieren que desempeña un papel en ésta replicación de células epiteliales. La capa de células epiteliales de la mucosa gástrica son reemplazadas aproximadamente cada 3 a 5 días por la replicación, diferenciación y migración de células epiteliales no diferenciadas localizadas en la parte alta de las glándulas (región del cuello) y en la base de las depresiones.

Estos procesos parecen esenciales para mantener la población de estas células y la integridad estructural de la superficie gástrica. La interrupción de estos procesos por agentes tales como antimetabolitos, otros agentes de quimioterapia y rayos X pueden producir erosiones mucosas y pueden interferir con la reparación eventual de erosiones producidas por cualquier medio.

Metabolitos del ácido araquidónico, isquemia de la mucosa y radicales libres. En contraste a las prostaglandinas "citoprotectoras", otros metabolitos del ácido araquidónico pueden jugar un papel causal en la patogénesis de algunos tipos de daño agudo de la mucosa, algunos quizás por afección del riego sanguíneo de la mucosa. El tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor gástrico y puede experimentalmente producir ulceración de la mucosa en animales. El alcohol absoluto, que produce ulceración de la mucosa en ratas, también incrementa la producción de leucotrieno C₄, otro vasoconstrictor. El tratamiento previo de ratas con inhibidor 5-lipoxigenasa para inhibir la síntesis de leucotrieno C₄ protege la mucosa de daño por efectos del alcohol. En realidad, los efectos tempranos del alcohol parecen ser directamente contra la vasculatura gástrica, resultando en dilatación capilar, estasis y la pérdida de eritrocitos de la lámina propia en la mucosa gástrica. (2)

En adición, la producción local de radicales libres derivados del oxígeno en la mucosa gástrica pueden conducir a daño de la mucosa. La isquemia puede causar ulceración de la mucosa en ratas en presencia de ácido gástrico; las lesiones pueden ser prevenidas inhibiendo la formación de radicales superóxido con alopurinol o por "barrido" de ellos con superóxido dismutasa. En otros estudios, el daño de la mucosa gástrica por el alcohol se acompaña de aumento de la peroxidación de lípidos; las prostaglandinas pueden prevenir el daño y el incremento en la formación de peróxido.

El omeprazol, un benzimidazol sustituido, es un inhibidor específico y no competitivo de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, conocida como la bomba de protones. De este modo produce una profunda y prolongada supresión de la secreción del ácido gástrico. En virtud de su potencia en la reducción de la secreción ácida, esto puede proporcionar un tratamiento más efectivo en enfermedades relacionadas con liberación de ácido en el tracto gastrointestinal alto.

En los Estados Unidos, sus indicaciones aprobadas son el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal (UD), reflujo gastroesofágico (RGE) severo o refractario, síndrome de Zollinger-Ellison, y otros estados hipersecretorios.

Farmacología. La enzima H⁺/K⁺-ATPasa, localizados en los canaliculos secretorios de las células parietales, secretan activamente iones de hidrógeno a cambio de iones potasio. Este es su único sitio de acción. Durante la activación de la célula parietal, las tubulovesículas conteniendo la enzima H⁺/K⁺-ATPasa se une con la membrana apical y sus canaliculos secretorios, secretando la enzima a la luz gástrica.

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pKa de 4 aproximadamente. Estudios autoradiográficos en ratos muestran que el omeprazol marcado con carbono 14 es ampliamente distribuido a los 5 minutos de su administración intravenosa. Sin embargo, 16 horas después, es virtualmente confinado a las células parietales en la mucosa gástrica.

En presencia de ácido en los canaliculos secretorios de la célula parietal, el omeprazol gana un protón, y por lo tanto, es cargado. En esta forma, es incapaz de difundir retrogradamente hacia la membrana celular y así localizándose en el espacio ácido de los canaliculos secretorios. Aquí, el omeprazol es convertido en su forma activa, una sulfenamida, que forma un enlace sulfidrílo con la enzima H⁺/K⁺-ATPasa de la membrana que lo une al lado luminal de la membrana celular.

La inhibición de la enzima H⁺/K⁺ -ATPasa por el omeprazol bloquea la vía final común de la secreción de ácido gástrico. Este sitio de acción de la droga contrasta con otros agentes antisecretores disponibles incluyendo antagonistas de los receptores H₂ y anticolinérgicos, que actúan en receptores sobre el lado basolateral de la célula parietal. El omeprazol bloquea la respuesta de la enzima por estímulo extracelular así como por el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) intracelular que es un segundo mensajero en la célula parietal.

Farmacocinética en el hombre.

El omeprazol es inestable en condiciones de pH bajo y por lo tanto debe ser protegido de los efectos del ácido gástrico cuando se dan oralmente. Por lo tanto su administración como cápsulas con granulos con capa entérica de la droga. Su absorción comienza en el duodeno y su concentración plasmática máxima se logra en 2 horas. Tiene una vida media plasmática de alrededor de 1 hora. Su efecto farmacológico es, sin embargo, mucho más prolongado y así se emplea en una sola dosis diariamente. El grado de absorción se incrementa durante los primeros días de tratamiento. La explicación más probable para esta es que el omeprazol suprime progresivamente la secreción de ácido en los primeros días. Por consiguiente, tanto menos ácido esta presente en el estómago como más dosis de omeprazol son tomadas, menos omeprazol es degradado y así puede ser más absorbido. El alimento puede disminuir la velocidad de absorción sin reducción de la cantidad total absorbida.

El omeprazol esta unido a proteínas en cerca del 95%, principalmente a albúmina y ácido glucoproteínico alfa 1. Es metabolizado por el hígado y sus metabolitos (un sulfuro una sulfona y 2 hidroxioimeprazoles) son excretados principalmente por la orina, pero alrededor del 20% es recuperado en las heces y secreción biliar.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, las concentraciones plasmáticas del omeprazol son similares a las observadas en voluntarios sanos. La eliminación del omeprazol es reducida en pacientes con cirrosis, pero no hay acumulación de la droga con una sola dosis diariamente.

Farmacodinamia en el hombre.

El omeprazol produce prolongada pero reversible reducción de la acidez gástrica. 5 días después de suspender la droga, hay recuperación de la secreción de ácido sin evidencia de hipersecreción de rebote.

La inhibición de la enzima H⁺/K⁺ -ATPasa por el omeprazol bloquea la vía final común de la secreción de ácido gástrico. Este sitio de acción de la droga contrasta con otros agentes antiseoretos disponibles incluyendo antagonistas de los receptores H₂ y anticolinérgicos, que actúan en receptores sobre el lado basolateral de la célula parietal. El omeprazol bloquea la respuesta de la enzima por estímulo extracelular así como por el adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular que es un segundo mensajero en la célula parietal.

Farmacocinética en el hombre.

El omeprazol es inestable en condiciones de pH bajo y por lo tanto deber ser protegido de los efectos del ácido gástrico cuando se dan oralmente. Por lo tanto su administración como cápsulas con granulos con capa entérica de la droga. Su absorción comienza en el duodeno y su concentración plasmática máxima se logra en 2 horas. Tiene una vida media plasmática de alrededor de 1 hora. Su efecto farmacológico es, sin embargo, mucho más prolongado y así se emplea en una sola dosis diariamente. El grado de absorción se incrementa durante los primeros días de tratamiento. La explicación más probable para esta es que el omeprazol suprime progresivamente la secreción de ácido en los primeros días. Por consiguiente, tanto menos ácido está presente en el estómago como más dosis de omeprazol son tomadas, menos omeprazol es degradado y así puede ser más absorbido. El alimento puede disminuir la velocidad de absorción sin reducción de la cantidad total absorbida.

El omeprazol está unido a proteínas en cerca del 95%, principalmente a albúmina y ácido glucoproteínico alfa 1. Es metabolizado por el hígado y sus metabolitos (un sulfuro una sulfona y 2 hidroxioimeprazoles) son excretados principalmente por la orina, pero alrededor del 20% es recohrado en las heces y secreción biliar.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, las concentraciones plasmáticas del omeprazol son similares a las observadas en voluntarios sanos. La eliminación del omeprazol es reducida en pacientes con cirrosis, pero no hay acumulación de la droga con una sola dosis diariamente.

Farmacodinamia en el hombre.

El omeprazol produce prolongada pero reversible reducción de la acidez gástrica. 5 días después de suspender la droga, hay recuperación de la secreción de ácido sin evidencia de hipersecreción de rebote.

El inicio de acción del omeprazol es en una hora después de la administración oral pero es máxima alrededor de las 6 horas. Su duración efectiva de acción es de 24 horas. 20 mg de omeprazol tomados en la mañana reduce la acidez gástrica 24 horas en alrededor del 90% mientras dosis convencionales de antagonistas de los receptores H2 comunmente disponibles reducen la acidez gástrica 24 horas en 37 a 68%. Si los antagonistas de los receptores H2 son tomados en una sola dosis nocturna reduce la acidez nocturna en 79 a 95%; el omeprazol con una sola dosis de 20 mg por la mañana reduce la acidez nocturna en 88%.

Durante el tratamiento con omeprazol, la cocentración intragástrica de bacterias, nitritos y compuestos de N-nitroso se incrementan temporalmente. Un hallazgo similar ha sido notado durante el tratamiento con otros agentes antisecretores gástricos tales como la cimetidina. A la fecha, no hay evidencia de que el incremento moderado de compuestos de N-nitroso que fundamente que durante el tratamiento con drogas que inhiben el ácido por ninguna vía incremente el riesgo de cáncer gástrico.

El omeprazol no tiene efectos sobre el manejo del ácido o electrolitos por los riñones. El omeprazol reduce solo en forma leve la secreción de pepsinógeno, pero reduce marcadamente la actividad péptica porque el pepsinógeno es biológicamente muy inactiva en los niveles de pH que el omeprazol produce. La secreción de factor intrínseco por las células parietales no es afectada por el omeprazol.

El omeprazol no afecta la secreción de péptidos gastrointestinales aparte de la gastrina. Los niveles plasmáticos de una variedad de otras hormonas incluyendo tiroxina, triyodotironina, cortisol, testosterona, gonadotropinas y prolactina no son afectadas por el omeprazol. (3)

El papel del potencial clínico del omeprazol intravenoso.

La eficacia del omeprazol intravenoso ha sido investigado en un número de aplicaciones clínicas. En pacientes clínicamente enfermos con úlcera péptica sangrante, que desarrollaron a pesar de medidas profilácticas para úlceras de stress, el sangrado se detuvo en 16 de 19 pacientes tratados con omeprazol 40 mg IV en bolo 2 veces al día por más de 5 días. En contraste, el

sangrado se detuvo en solo 3 de 20 pacientes que recibieron una infusión continua de ranitidina, 400 mg diariamente por el mismo período de tiempo. Los estudios sobre las dosis en voluntarios muestran que un bolo inicial de omeprazol de 80 mg, seguida por una infusión continua por 48 hrs. (8 mg/hr en las primeras 24 horas y 4 mg/hr en las siguientes 48 horas) producen elevación del pH gástrico a 6 o más. Este régimen de dosis alta combinado con una gran cantidad de líquidos se acompañó de edema periférico en 3 mujeres, pero no fué observado cuando la dosis fué reducida a 4 mg/hr.

En pacientes con úlceras no sangrantes que fueron incapaces de tomar medicamento en forma oral, tratados con un bolo de omeprazol IV, 40 mg 2 veces al día, curó 91% de las úlceras gástricas y 88% de las úlceras duodenales en 2 semanas. En pacientes con empeoramiento del vaciamiento gástrico, resultando por el edema pilórico secundario a una úlcera en esta región, un bolo IV de omeprazol, 40 mg tres veces al día, condujo a la resolución de la estenosis pilórica en 7 de 9 pacientes con úlceras pre e intrapilóricas y en 3 de 5 pacientes con úlceras postpilóricas. Actualmente se investiga la eficacia del omeprazol IV en la profilaxis de las úlceras de stress y en la prevención de neumonitis por aspiración. Se concluyó que el omeprazol IV es superior a la ranitidina IV en el tratamiento de la úlcera sangrante. Aunque la dosis óptima aún permanece sin establecerse. Es también efectivo en la curación de úlceras no sangrantes en pacientes que son incapaces de tomar los medicamentos oralmente, incluyendo aquellos con úlceras pilóricas. (4)

Ranitidina. Fué introducida en la práctica clínica en julio de 1983. Potente, eficaz y segura, ha ampliado la utilidad de los receptores H₂ en el tratamiento de las enfermedades acidopépticas.

Propiedades farmacológicas: Los antagonistas de H₂ inhiben en forma competitiva la interacción de la histamina con estos receptores. Tiene una alta selectividad y poco o ningún efecto sobre H₁ u otros receptores. Aunque los receptores H₂ están presentes en numerosos tejidos, incluyendo el músculo liso vascular y bronquial, sus antagonistas interfieren muy poco con otras funciones fisiológicas diferentes de la secreción gástrica. A pesar de ello, inhiben en forma mensurable los efectos producidos a través de los receptores H₂ por la histamina exógena o endógena en el sistema cardiovascular y otros.

Inhiben la secreción gástrica ácida estimulada por la histamina y otros antagonistas de H₂, en forma dosis-dependiente y competitiva; el grado de inhibición es paralelo a concentración plasmática de la droga, con un rango amplio. Los antagonistas H₂ también inhiben la secreción gástrica ácida producidas por la gastrina y, en menor grado, por los antagonistas muscarínicos. Y lo que es importante, inhibe la secreción ácida basal (de ayuno) y nocturna y la estimula por alimento, comida simulada, distensión fúndica y varios agentes farmacológicos: esta propiedad refleja el papel vital de la histamina en la mediación de las acciones de distintos estímulos. Los antagonistas de H₂ reducen el volumen de jugo gástrico secretado y su concentración de H⁺. Por lo general el volumen de pepsina, secretado por las células principales de las glándulas gástricas (principalmente bajo control colinérgico), cae en forma paralela a la reducción del volumen del jugo gástrico. También se reduce la secreción del factor intrínseco; no obstante, como esta proteína se secreta en forma normal con gran exceso, la absorción de vitamina B 12 suele ser adecuada, aun durante el tratamiento prolongado con antagonistas de H₂. La concentración plasmática de gastrina no se modifica en forma significativa en condiciones de ayuno, aunque puede estar aumentada la elevación prandial normal; esto parece ser una consecuencia de la reducción de la inhibición de la retroalimentación de la secreción gástrica, provista normalmente por el H⁺.

Los antagonistas de H⁺ protegen a los animales de experimentación de la ulceración gástrica inducida por stress, ligadura pilórica, aspirina, agonistas de H₂ o colinomiméticos. Los antagonistas de H₂ también contrarrestan la ulceración péptica en el hombre. No tiene unefecto constante sobre el vaciado gástrico, la presión del esfínter esofágico inferior o la secreción pancreática.

Absorción, destino y excreción: Se absorben bien y con rapidez después de su administración oral; la concentración plasmática se alcanza en 1 a 2 horas, se metaboliza en el hígado con una biodisponibilidad en cerca del 50%. El tiempo medio de eliminación es de 2 a 3 horas. Esta droga se excreta en gran parte por la orina sin ser metabolizada. No obstante, la vida media de la ranitidina está prolongada en forma significativa en los pacientes con disfunción hepática.

Efectos adversos: La incidencia de reacciones es baja y en general son menores. Parte de la baja incidencia se atribuye a la función limitada de los receptores H2 en otros órganos distintos del estómago y en la mala penetración de este agente a través de la barrera hematoencefálica normal.

Interacciones medicamentosas: Todos los agentes que inhiben la secreción gástrica ácida pueden alterar la biodisponibilidad y proporción de absorción de ciertos fármacos, en forma secundaria a cambios en el pH gástrico.

Usos terapéuticos: Úlcera duodenal, úlcera gástrica, síndrome de Zollinger Ellison y otras condiciones tales como esofagitis por reflujo, úlceras por stress, síndrome intestinal corto y estados hipersecretorios asociados con mastocitosis sistémica o leucemia basófila con hiperhistaminemia. También se usan como medicación preanestésica en cirugías de emergencia, para reducir el peligro de la broncoaspiración del contenido gástrico ácido. (5)

En un estudio de 7 días de duración que incluyó a 40 pacientes tratados con respiración asistida y graves lesiones traumáticas craneales y que estaban ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Los pacientes recibieron ranitidina, a dosis de 150-200 mg por día, más antiácidos (dosis no especificadas) o no recibían ningún tratamiento específico. El pH gástrico fue mayor de 4, con mayor frecuencia en el grupo tratado con ranitidina que en el grupo control (77% vs. 33%). La comprobación endoscópica de la lesión de la mucosa gastroduodenal (úlcera gástrica o duodenal) y la aparición de hemorragia digestiva alta fueron poco frecuentes en ambos grupos. Los autores ponen en duda que la ranitidina sea eficaz en prevenir lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal producidas por el stress. (6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.- El omeprazol IV es efectivo en el manejo de la gastritis erosiva?
- 2.- El planteamiento del problema lo fundamentamos en que la gastritis erosiva es un padecimiento común por diversas causas, al suspender los agentes agresores de la mucosa o al incrementar el pH con agentes antisecretores de ácido, hay una restitución del epitelio de la mucosa gástrica, la cual se presenta en horas.

ESPECIFICACION DE VARIABLES

Variables independientes:

- Omeprazol 40 mg IV cada 12 hrs. por 48 hrs.
Escalar, finita y discreta.
- Ranitidina 50 mg IV cada 8 hrs. por 48 hrs.
Escalar, finita y discreta.
- Gastritis erosiva
Nominal, finita y discreta.

Variables dependientes:

- Curación
Nominal, finita y discreta.
Se evaluará como curación, mejoría o fracaso mediante endoscopia.
- Tolerancia
Nominal, finita y discreta.
La presencia de reacciones secundarias se evaluarán como: Si o No

Las variables independientes manejadas en el estudio serán la utilización de omeprazol a dosis de 40 mg IV cada 12 hrs. por 48 hrs., y ranitidina 50 mg IV cada 8 hrs. por 48 hrs. en pacientes con gastritis erosiva. Como variables dependientes se encuentra la curación y tolerancia del medicamento en pacientes con gastritis erosiva.

La curación se evaluará con la realización de endoscopia antes de iniciar el manejo para corroborar la gastritis erosiva, y 48 horas después de la administración de los medicamentos para verificar la ausencia de gastritis erosiva. La tolerancia se evaluará en cuanto a las posibles reacciones secundarias que puedan presentar los pacientes

OBJETIVOS

Comparar endoscópicamente la eficacia del omeprazol IV
contra la ranitidina IV en pacientes con gastritis
erosiva.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

HIPOTESIS

Hipótesis verdadera: El omeprazol es más efectivo que la ranitidina para el manejo de la gastritis erosiva, consiguiendo en menor tiempo la remisión de ésta.

Hipótesis nula: El omeprazol es igual o menos efectivo que la ranitidina para el manejo de la gastritis erosiva, consiguiendo la remisión de ésta en igual o menor tiempo.

PROGRAMA DE TRABAJO (MATERIAL Y METODOS)

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes de ambos sexos de 16 años en adelante.
- 2.- Pacientes con gastritis erosiva secundaria a medicamentos, stress, alcohol, isquemia, reflujo duodenogástrico, procedimientos quirúrgicos, trauma, uremia, cáusticos, rayos X y otros que sean corroborados por endoscopia.
- 3.- Que no tengan contraindicación para la realización de la endoscopia.
- 4.- Autorización de entrar en el estudio por el paciente o sus familiares.

Criterios de no inclusión:

- 1.- Pacientes de ambos sexos menores de 16 años.
- 2.- Que por endoscopia no se corrobore la presencia de gastritis erosiva.
- 3.- Pacientes que tengan alguna contraindicación para que se realice la endoscopia.
- 4.- La no autorización para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- 1.- Que ameriten tratamiento quirúrgico.
- 2.- Que por la gravedad de su padecimiento de base impida continuar en el estudio.
- 3.- Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.
- 4.- Defunción

Se estudiarán a los pacientes que se presenten en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" en los servicios de gastroenterología y la unidad de cuidados intensivos con gastritis erosiva, a partir del mes de julio al mes de Diciembre de 1994.

Universo de trabajo:

Se estudiarán 20 pacientes con gastritis erosiva, a los cuales se les indicará en forma aleatoria mediante sobre cerrado la utilización de omeprazol a dosis de 40 mg IV cada 12 hrs. en bolo y/o ranitidina a dosis de 50 mgs IV cada 8 hrs. por 48 hrs.

Se dividirán a los pacientes en forma aleatoria en 2 grupos con las siguientes características:

Grupo 1. Formado por 10 pacientes con gastritis erosiva corroborada por endoscopia previa, a los que se les dará ranitidina a dosis de 50 mg IV cada 8 hrs. por 48 hrs. y posteriormente se realizará endoscopia nuevamente para valorar respuesta al tratamiento.

Grupo 2. Formado por 10 pacientes con gastritis erosiva corroborada mediante endoscopia previa, a los que se les dará omeprazol a dosis de 40 mg IV en bolo cada 12 hrs. por 48 hrs. y posteriormente se realizará nueva endoscopia para valorar respuesta al tratamiento.

Tipo de trabajo:

El estudio es de tipo experimental, ciego simple, aleatorio y en forma prospectiva.

Estudio piloto con resultados preliminares.

Método estadístico:

Prueba de Chi cuadrada.
P menor de 0.01

R E S U L T A D O S

Se estudiaron cinco pacientes, 2 del sexo masculino y 3 del sexo femenino, con un promedio de edad de 59 años y un rango de edad de 30 a 80 años; con diagnóstico endoscópico inicial de gastritis erosiva hemorrágica, 4 secundarios a ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y 1 por gastritis urémica. Se corroboró endoscópicamente a su ingreso hemorragia secundaria a gastritis; encontrándose hemorragia en capa y puntilleo hemorrágico en todos los pacientes, localizándose principalmente 3 en antro y 2 duodenogástricas (Tabla 1).

Se les administró omeprazol 40 miligramos (mg) IV (intravenoso) cada 12 hrs. por 48 hrs. a los 5 pacientes, encontrándose respuesta satisfactoria en todos, demostrándose endoscópicamente ausencia de hemorragia activa, puntilleo hemorrágico o lesiones erosivas (Tabla 2).

C O N C L U S I O N E S

En un estudio piloto con resultados preliminares, presumiéndose que el omeprazol IV es efectivo para la gastritis erosiva hemorrágica, no pudiéndose concluir ya que no contamos con una muestra estadísticamente significativa para poder demostrarlo.

CARACTERISTICAS GENERALES. (TABLA 1)

Número de pacientes	Edad	Sexo	Diagnóstico endoscópico inicial	Localización	Causas
1	76	F	Gastritis erosiva	Antro	AINES
2	53	F	Gastritis erosiva	Duodeno y antro	AINES
3	80	F	Gastritis erosiva	Antro	AINES
4	30	M	Gastritis erosiva	Duodeno y antro	Uremia
5	40	M	Gastritis erosiva	Antro	AINES

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (TABLA 2)

Número de pacientes	Edad	Sexo	Tratamiento	Diagnóstico endoscópico de control.	Tolerancia (reacciones secundarias).
1	76	F	Omeprazol IV 40 mg cada 12 hrs. por 48 hrs.	Cicatrización.	No
2	53	F	Idem	Cicatrización.	No
3	80	F	Idem	Cicatrización.	No
4	30	M	Idem	Cicatrización.	No
5	40	M	Idem	Cicatrización.	No

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Isenberg, J.I. Mc Quaid, Laine, L., Rubin, W. ACID-PEPTIC DISORDERS, en Yamada, T., Alpers, D.H., Owyang, C., Powell, D.W., Silverstein. Textbook of Gastroenterology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1991. pág. 1260-1261 y 1298-1301.

2.- Mertz, H.R., WALSH. FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA PEPTICA. Clínicas Médicas de Norteamérica. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991. pág. 851-853.

3.- Holts, S., Howden, C.W. OMEPRAZOL: OVERVIEW AND OPINION. Dig. Dis. Sci. 1991, 36: 385-393.

4.- Brunner, G.H.G., Thiesemann, C. THE POTENTIAL CLINICAL ROLE OF INTRAVENOSUS OMEPRAZOLE. Digestión. 1992; 51: 17-20.

5.- Brunton, Laurence L. AGENTES PARA EL CONTROL DE LA ACIDEZ GASTRICA Y EL TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA, en Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Médica Panamericana, México, D.F., 1991. pág. 875-877.

6.- Reusser, P. et al. A RANDOMIZED, CONTROLLED, ENDOSCOPIC STUDY OF RANITIDINE AND ANTIACIDS FOR THE PREVENTION OF GASTRODUODENAL STRESS LESIONS AND BLEEDING IN CRITICALLY ILL PATIENTS. Gastroenterology 1988;94: A 373.