

Expertos Invitados

● TRANSMISION DE FOTOGRAFIAS INTESTINALES A TRAVES DE LA CAMARA ENDOSCOPICA INALAMBRICA



Columnista Experta de SIIC
Dra. Yael Kopelman

Depute. head. Gastroenterology Institution, Hadera, Israel

Introducción

Fue alrededor de 6 años atrás cuando la CE fue presentada por primera vez ante la comunidad médica como la respuesta a los misterios del largo túnel del intestino delgado.¹ La era previa no permitía la visión directa de todo ese tramo del tracto digestivo, de modo que el conocimiento sobre la integridad de la víscera o de sus enfermedades se lograba en forma incompleta o indirecta. Desde su aplicación inicial, la cápsula ha recorrido un largo camino, probando su importancia como dispositivo para obtener imágenes en varias enfermedades y otras situaciones médicas. Desde entonces se publicaron algunos cientos de artículos que describen sus diferentes aplicaciones. Ya se ha acumulado una nutrida experiencia sobre las indicaciones, eficacia, beneficios y limitaciones del dispositivo. La cápsula misma ha sido perfeccionada y recientemente se extendió su empleo a la exploración por imágenes de todo el sistema gastrointestinal.

La cápsula

La cápsula progresa mediante el peristaltismo y captura imágenes del tracto gastrointestinal (GI). Los datos son transmitidos y almacenados en un grabador, y finalmente se procesan en una estación de trabajo (Rapid®). La Pillcam™ Given Capsule (Given Imaging Ltd. Yogyneam, Israel) mide 11 mm x 26 mm, pesa 3.7 g y contiene cuatro diodos emisores de luz, una lente, un chip de cámara a color, dos baterías, un transmisor de radiofrecuencia y una antena. La cámara emplea un chip semiconductor complementario de óxido metálico, que requiere menos energía que el dispositivo de chips acoplados cargados que se emplean habitualmente en los videoendoscopios. Transmite imágenes continuas a 2 cuadros por segundo, lo cual permite adquirir más de 50 000 imágenes durante las 6-8 horas que dura el procedimiento, mientras ella transcurre por el tracto GI.

Las imágenes de video se transmiten desde la cápsula mediante el empleo de radiotelemedría de banda UHF a una serie de sensores fijados con cinta al abdomen del paciente, y se almacenan en un grabador portátil de estado sólido que se aplica alrededor de la cintura. La Pillcam™ Given Capsule tiene incorporado un dispositivo de localización que permite al médico ubicar pequeñas lesiones con precisión, así como calcular los tiempos de vaciado gástrico y de tránsito intestinal por el intestino delgado.

Descripción del procedimiento

Es un procedimiento diagnóstico ambulatorio no invasivo e indoloro. El paciente ayuna desde la noche previa y por la mañana deglute la cápsula M2A con una pequeña cantidad de agua. Personal de enfermería entrenado puede instruir al paciente y llevar a cabo el procedimiento. Se recomienda el empleo rutinario de una solución purgante o drogas procinéticas antes de deglutir la cápsula. La duración total es de aproximadamente 8 horas. Se realiza en forma ambulatoria, de modo que a partir de su finalización se puede continuar desempeñando las actividades cotidianas.

Indicaciones

Sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta

La CE localiza más fuentes de sangrado que otros métodos.²⁻³ Un metaanálisis integrado por 14 estudios evaluó el rendimiento de la CE en pacientes con sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta en comparación con el de otras modalidades diagnósticas y obtuvo como resultado su superioridad en relación con la enteroscopia por empuje y la radiografía con contraste baritado del intestino delgado para identificar enfermedad del yeyunoíleon y poner de manifiesto lesiones vasculares e inflamatorias.⁴ El procedimiento propuesto debe suceder a endoscopias gastrointestinales alta y baja negativas, breve tiempo después que se haya iniciado la hemorragia.⁵⁻⁶ El momento óptimo se encuentra dentro de los pocos días del sangrado, posiblemente 2 semanas.⁷

Sangrado gastrointestinal oculto de etiología incierta

El sitio de sangrado no puede ser identificado en aproximadamente 10% de anemias ferropénicas mediante los estudios diagnósticos tradicionales. La CE permitió nuevos hallazgos en la mayoría de los pacientes con este cuadro. El rendimiento diagnóstico de la CE para detectar la causa de este tipo de anemia es de 61%-72%.⁸⁻⁹ Excepto en casos de enfermedad celíaca, debe ser empleada después de que la esófago-gastroduodenoscopia y la colonoscopia hayan resultado negativas. Sus hallazgos pueden determinar el manejo que el paciente requiere de acuerdo con el tipo de lesión y el sitio en que se ubica, ya sea mediante enteroscopia por empuje, angiografía o cirugía. Si, por el contrario, el examen con CE fuera normal, el paciente ha de ser tratado con hierro y sometido a observación.

Enfermedad de Crohn

El intestino delgado es el órgano más afectado por esta enfermedad. La rentabilidad diagnóstica de la CE es de 70%-71%.¹¹⁻¹² Demostró ser un método efectivo para diagnosticar pacientes con enfermedad de Crohn (EC) presuntiva no detectada mediante procedimientos convencionales, y superior a las radiografías de intestino delgado, ileoscopia,¹³ enteroclasia¹⁴⁻¹⁵ o enteroscopia por empuje¹⁵ para estimar la presencia y extensión de la EC del intestino delgado. La enterografía por tomografía computarizada es complementaria de la CE, ya que pone de manifiesto hallazgos extraintestinales¹³ y puede detectar estrecheces de la luz que contraindiquen el empleo de la CE.¹⁶ El mayor rendimiento en la investigación de pacientes con EC cuando se sospechen lesiones mucosas del intestino delgado conducirá a un cambio en el manejo de estos enfermos.¹⁵⁻¹⁶

Enfermedad celíaca

La CE tiene alto rendimiento en la enfermedad celíaca complicada al identificar anomalías de la mucosa y excluir adenocarcinoma.¹⁷ Si bien la apariencia endoscópica puede ser útil, la ausencia de manifestaciones en las imágenes no excluye que se trate de enfermedad celíaca, ya que es la endoscopia con biopsia duodenal el principal elemento en que se sustenta el diagnóstico. Por ello es necesaria la obtención de muestras al azar, aun de mucosa con aspecto normal.¹⁸

Pólipos

La CE es un recurso de precisión para detectar pólipos del intestino delgado en pacientes con síndrome de poliposis GI hereditaria. Representa una valiosa alternativa a las radiografías con contraste baritado para la vigilancia de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).¹⁹ Mediante la CE se detectan habitualmente pólipos clínicamente significativos en SPJ y ello conduce a un cambio en el manejo de 50% de los casos afectados por esta lesión. La CE debe ser empleada en la poliposis adenomatosa familiar de pacientes portadores de pólipos duodenales, cuando estas formaciones del intestino delgado tienen importancia clínica.²⁰⁻²¹ La CE podría ser empleada como recurso de primera línea para la vigilancia de casos de SPJ.²¹

Antiinflamatorios no esteroideos

Las lesiones mucosas del intestino delgado son habituales entre quienes reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma prolongada. La CE puede detectar un espectro amplio de esas alteraciones, desde máculas rojas y pequeñas erosiones hasta erosiones mayores y úlceras.²² La enfermedad diafragmática del intestino delgado es otra parte del espectro de lesiones asociadas a AINE que puede manifestarse como sangrado GI u obstrucción. Se identifica muy ocasionalmente mediante endoscopia estándar o estudios contrastados del intestino delgado. Esas lesiones submucosas tienen las características patológicas de los hamartomas neuromuscular y vascular. Su

diagnóstico, que antes se podía establecer sólo en el momento de la cirugía, es ahora posible mediante la CE.²³⁻²⁴ La estrechez del intestino delgado inducida por los AINE es una de las causas principales de retención de la cápsula.²⁵

Tumores

A pesar de ser infrecuentes, los tumores del intestino delgado constituyen un desafío diagnóstico. La CE es útil para su detección y mejora el diagnóstico. Existen comunicaciones individuales que describen los hallazgos mediante CE de las siguientes entidades patológicas: hemangioma, tumor del estroma, hemangiosarcoma, carcinoide, melanoma, adenocarcinoma y metástasis de tumor renal.²⁶⁻²⁹

Pacientes pediátricos

La CE también sirve como recurso diagnóstico eficiente en pacientes pediátricos. Permite un abordaje preciso y no invasivo para estudiar lesiones de intestino delgado de diagnóstico incierto, tales como pólipos, EC o malformaciones vasculares, tanto en niños mayores de 10 años como en adolescentes. Permite el diagnóstico correcto o excluyó que la fuente de sangrado se encontrara en el intestino delgado, en la mayoría de los pacientes investigados.³⁰ En niños pequeños incapaces de ingerir la cápsula, es posible ubicarla en el duodeno distal mediante un endoscopio.³¹

Postrasplante

La CE presta utilidad para monitorear pacientes con intestino delgado trasplantado con el objetivo de detectar complicaciones y evaluar la integridad del injerto.³² También se puede investigar satisfactoriamente en el posoperatorio si una enfermedad que pudiera presentarse obedece al huésped o al injerto, lo cual permite la adecuación del tratamiento inmunosupresor.

Esófago

La nueva cápsula esofágica PillCam Eso, ofrece una alternativa endoscópica para examen visual del esófago. Demostró ser un método conveniente, efectivo y sensible para evaluar pacientes con esofagopatías.³⁴ Es bien tolerada y permite emplearla fácilmente en el consultorio para pesquisa y evaluación. La PillCam Eso y la esófago-gastroduodenoscopia concordaron en 96.9% de los casos para diagnosticar várices esofágicas y en 90.6% para gastropatía debida a hipertensión portal.³⁵

CE y enteroscopia por empuje y retracción

Tanto la enteroscopia por empuje y retracción (EER) (*push and pull enteroscopy*) mediante la nueva técnica del doble balón como la CE, permiten un examen completo del intestino delgado. En muchos casos de hemorragia presuntamente proveniente de esta región, el valor diagnóstico de ambos procedimientos es similar.³⁶ Debido a su carácter invasivo, las indicaciones de la EER probablemente deberían ser selectivas, y ambas técnicas, complementarias. Para el manejo efectivo de los pacientes con enfermedades intestinales variadas, la CE podría comportarse como filtro para la EER: aquella debería elegirse para el diagnóstico inicial y la última para tratamiento o diagnóstico histológico después de que el sitio de hemorragia hubiera sido detectado por la cápsula.³⁷⁻³⁸ Los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la CE para formular una correcta indicación para la EER son excelentes (superiores a 94%). La CE puede también permitir la elección de la vía de introducción del enteroscopio (oral o anal), de acuerdo con la ubicación de la lesión, estimada en relación con el tiempo de tránsito de la cápsula. La EER por vía anal está indicada si el tiempo de tránsito entre la ingestión y el momento de arribar a la lesión es igual o mayor del 75% del tiempo total que insume desde que se ingiere hasta que llega al ciego.³⁹ La EER es útil para remover cápsulas retenidas sin necesidad de recurrir a la laparotomía.⁴⁰

Limitaciones del procedimiento

A pesar de que el tiempo de vida de la batería que alimenta la cápsula es de 8 horas, aquella puede agotarse antes de que pueda ser visualizado todo el trayecto del intestino delgado, en particular cuando el tránsito está retardado. Una región crítica de interés puede permanecer sin ser examinada, tal como sería el tramo final del íleon en la enfermedad de Crohn. Al ser incontrollable la dirección y la velocidad, algunas lesiones pueden pasarse por alto. La calidad de las imágenes es a veces inferior a la de la videoendoscopia flexible, ya que las lesiones no pueden ser lavadas ni reexaminadas. La cámara puede oscurecerse por residuos tales como bilis, alimentos, contraste baritado o materia fecal. La incapacidad para obtener biopsias limita la correlación histopatológica

y la precisión diagnóstica. Tampoco permite todavía realizar prácticas terapéuticas. El costo del estudio con cápsula sigue siendo limitante, ya que por lo general no es reintegrado por los sistemas de salud pública, otras coberturas médicas y aseguradoras.

Complicaciones y seguridad

La cápsula puede quedar retenida en el tracto GI, y en tal caso requerir la remoción endoscópica o quirúrgica. Entre las enfermedades que pueden causar esta retención se encuentran estrecheces benignas o adherencias, enfermedad de Crohn y lesiones tales como tumores carcinoides o adenomas.⁴¹ Ocasionalmente ocurre en casos de divertículos de Zenker o de Meckel.⁴²⁻⁴³ En la actualidad se encuentra disponible una cápsula biodegradable, que puede emplearse como prueba preliminar con el objeto de excluir estrechamiento significativo de la luz,⁴⁴ aunque la estenosis puede igualmente sospecharse por tomografía computada, radiografía del intestino delgado o los antecedentes del paciente.⁴⁵ La incidencia global de retención es baja (0.1%-5%),^{5,6,41,46,47} la mayoría de los casos es debida a estrecheces asociadas con enfermedad de Crohn. La cápsula puede ser retenida en el estómago por la existencia de gastroparesia o retraso en el vaciado, problemas superables mediante el empleo de agentes procinéticos. Entre las complicaciones raras se incluye la broncoaspiración.⁴⁸⁻⁴⁹ Un caso comunicado de fractura de la videocápsula hallada en el íleon distal estenosado varios meses después del procedimiento,⁵⁰ pone acento sobre la necesidad de examinar con radiografías a todo paciente en quien la excreción del dispositivo es dudosa. Al haberse aumentado la experiencia, han disminuido los problemas técnicos tales como la interrupción de las grabaciones, la corta duración de las baterías o fallas en la descarga de la información. En alrededor de 6% de los casos se presentan problemas clínicos que pueden perjudicar o impedir el diagnóstico, entre ellos la imposibilidad o dificultad para deglutir la cápsula, o bien la realización de un examen incompleto del intestino delgado.⁴⁷

Contraindicaciones

La CE está contraindicada durante el embarazo, en pacientes con sospecha o confirmación de estrecheces del intestino delgado, antecedentes de cirugía abdominal mayor o disfagia. También se la debe evitar en personas con marcapasos implantados, aunque investigaciones recientes no demostraron interferencias entre el marcapaso y la cápsula.^{51,52} Se informó que la colocación endoscópica de la CE en pacientes con disfagia, anomalía anatómica gastroesofágica o gastroparesia, es segura y efectiva.⁵³ Por lo tanto, estas patologías no se consideran contraindicaciones absolutas para diagnóstico mediante CE.

Futuro de la CE

El estado actual de la CE permite su utilización en variadas enfermedades del intestino delgado. Sin embargo, actualmente se encuentran abiertos nuevos horizontes para desarrollos adicionales de la cápsula con el objetivo de lograr un mejor instrumento para la investigación de todo el tracto gastrointestinal. Se requieren futuras innovaciones tecnológicas para que el procedimiento sea más preciso: definir el sitio en que se ubica la lesión y tal vez lograr el control externo de la cápsula. Muchas de las complicaciones se han de evitar cuando se cuenta con una cápsula degradable no tóxica, lo cual resolvería el problema de la retención en las zonas estrechas del intestino. La cápsula futura ideal debería extender sus capacidades diagnósticas, llevando varios detectores y sensores (de temperatura, acidez, presión, actividad eléctrica, ultrasonido, etc.). Algunas especulaciones futuras asignan a la CE atribuciones terapéuticas si se consiguiera que funcionara como instrumento no invasivo para la administración selectiva de drogas en segmentos del tracto gastrointestinal.⁵⁴

Sinopsis

Si bien en pocos años la CE recorrió un largo camino al cabo del cual ofreció un recurso preciso de diagnóstico por imágenes para la exploración del tracto digestivo, aun no ha alcanzado su cenit.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405(6785):417.
2. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:349-53.
3. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 502:1122-6.

4. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2407-18.
5. Fireman Z. The light from the beginning to the end of the tunnel. *Gastroenterology* 2004; 126(3):914-6.
6. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, de Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126(3):643-53.
7. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. *Gastroenterol* 2005; 40(3):256-9.
8. Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Digestion* 2004; 70(3):201-6.
9. Tatar EL, Shen EH, Palance AL, Sun JH, Pitchumoni CS. Clinical utility of wireless capsule endoscopy: experience with 200 cases. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(2):140-4.
10. Fireman Z, Kopelman Y. The role of video capsule endoscopy in the evaluation of iron deficiency anaemia. *Dig Liver Dis* 2004; 36(2):97-102.
11. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, Kopelman Y, Scapa E. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52(3):390-2.
12. Goldfarb NI, Pizzi LT, Fuhr JP Jr, Salvador C, Sikirica V, Kornbluth A, Lewis B. Diagnosing Crohn's disease: an economic analysis comparing wireless capsule endoscopy with traditional diagnostic procedures. *Dis Manag* 2004; 7(4):292-304.
13. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, Hentz JG, Fleischer DE. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006; 238(1):128-34.
14. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Siani A, Catalano O, Cipolletta L. Capsule endoscopy versus enteroclysis in the detection of small-bowel involvement in Crohn's disease: a prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8):772-6.
15. Chong AK, Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2):255-61.
16. Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, Ortner MA. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54(3):369-73.
17. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1):55-61.
18. Lee SK, Green PH. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(5):589-94.
19. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, Fernandez-Esparrach G, Andreu M, Bordas JM, Pique JM. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(6):721-5.
20. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7):1498-502.
21. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G, Pox C, Reiser M, Reinacher-Schick A, Schmiegel W. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1):27-37.
22. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1):55-9.
23. Yousfi MM, De Petris G, Leighton JA, Sharma VK, Pockaj BA, Jaroszewski DE, Heigh RI, Ramzan NN, Fleischer DE. Diaphragm disease after use of nonsteroidal anti-inflammatory agents: first report of diagnosis with capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(8):686-91.
24. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small-bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Arch Surg* 2005; 140(12):1162-6.
25. Sears DM, Avots-Avotins A, Culp K, Gavin MW. Frequency and clinical outcome of capsule retention during capsule endoscopy for GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5):822-7.
26. Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors. *Endoscopy* 2005; 37(10):1008-17.
27. Martínez Ares D, González Conde B, Yáñez J, Estévez E, Arnal F, Lorenzo J, Diz Lois MT, Vázquez Iglesias JL. Jejunal leiomyosarcoma, a rare cause of obscure gastrointestinal bleeding diagnosed by wireless capsule endoscopy. *Surg Endosc* 2004; 18(3):554-6.
28. De Mascarenhas Saraiva MN, Da Silva Araujo Lopes LM. Small-bowel tumors diagnosed by wireless capsule endoscopy: report of five cases. *Endoscopy* 2003; 35(10):865-8.
29. Kruger S, Noack F, Blochle C, Feller AC. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori* 2005; 91(1):73-6.
30. Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(3):264-70.
31. Barth BA, Donovan K, Fox VL. Endoscopic placement of the capsule endoscope in children. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5):818-21.
32. De Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Merighi A, Pinna A, Villa E. Capsule enteroscopy in small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2003; 35(10):728-31.
33. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A, Couignoux S, Depil S, Desreumaux P, Bauters F, Colombel JF, Jouet JP. Impact of small bowel exploration using video-capsule endoscopy in the management of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 2004; 78(11):1697-701.
34. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, Adler SN, Jacob H, Cave DR, Sachdev R, Mitty RD, Hartmann D, Schilling D, Riemann JF, Bar-Meir S, Bardan E, Fennerty B, Eisen G, Faigel D, Lewis BS, Fleischer DE. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(7):572-8.
35. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, Villa F, Weizman E, Yassin K, DeFranchis R. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective multicenter pilot study. *Endoscopy* 2006; 38(1):31-5.
36. Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Iida M. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *Endoscopy* 2005; 37(9):827-32.
37. Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Miyahara R, Ohashi A, Hirooka Y, Goto H. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38(1):59-66.

38. Mulder CJ. A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1):52-7.
39. Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push- and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38(1):49-58.
40. May A, Nachbar L, Ell C. Extraction of entrapped capsules from the small bowel by means of push-and-pull enteroscopy with the double-balloon technique. *Endoscopy* 2005; 37(6):591-3.
41. Carlo JT, DeMarco D, Smith BA, Livingston S, Wiser K, Kuhn JA, Lamont JP. The utility of capsule endoscopy and its role for diagnosing pathology in the gastrointestinal tract. *Am J Surg* 2005; 190(6):886-90.
42. Simmons DT, Baron TH. Endoscopic retrieval of a capsule endoscope from a Zenker's diverticulum. *Dis Esophagus* 2005;18(5):338-9.
43. Gortzak Y, Lantsberg L, Odes HS. Video Capsule entrapped in a Meckel's diverticulum. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37(3):270-1.
44. Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, Petruzzello L, Tringali A, Familiari P, Marchese M, Onder G, Mutignani M, Perri V, Petruzzello C, Pallone F, Costamagna G. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the gi ven patency capsule. *Endoscopy* 2005; 37(9):793-800.
45. Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005; 37(9):801-7.
46. Papadakis KA, Lo SK, Fireman Z, Hollerbach S. Wireless capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected or known Crohn's disease. *Endoscopy* 2005; 37(10):1018-22.
47. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, De Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(5):712-6.
48. Schneider AR, Hoepffner N, Rosch W, Caspary WF. Aspiration of an M2A capsule. *Endoscopy* 2003; 35(8):713.
49. Tabib S, Fuller C, Daniels J, Lo SK. Asymptomatic aspiration of a capsule endoscope. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5):845-8.
50. Fry LC, De Petris G, Swain JM, Fleischer DE Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy* 2005; 37(7):674-6.
51. Payeras G, Piqueras J, Moreno VJ, Cabrera A, Menéndez D, Jiménez R. Effects of capsule endoscopy on cardiac pacemakers. *Endoscopy* 2005; 37(12):1181-5.
52. Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K, Heigh RI, McWane TL, Post JK, Robinson SR, Bazzell JL, Fleischer DE. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(4):567-9.
53. Carey EJ, Heigh RI, Fleischer DE. Endoscopic capsule endoscope delivery for patients with dysphagia, anatomical abnormalities, or gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(3):423-6.
54. Fireman Z, Glukhovskiy A, Scapa E. Future of capsule endoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14:219-227.

EVALUAN LA PRESENCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* EN LA CAVIDAD BUCAL



Columnista Experta de SIIC
Dra. Myriam Lucrecia Medina

Investigadora - Microbiología periodontal, Resistencia, Argentina

Introducción

A partir del hallazgo de *Helicobacter pylori* en un ambiente considerado no propicio para la colonización microbiana como es el estómago humano, el interés científico se concentró en el estudio de dicho microorganismo y sus repercusiones.¹ Numerosos investigadores reconocieron la mencionada bacteria como patógeno causante de gastritis, úlcera péptica y factor de riesgo para el cáncer gástrico.² *Helicobacter pylori* es una bacteria que coloniza específicamente la superficie del epitelio de la mucosa gástrica, preferentemente la región antral y el cuerpo del estómago, y sólo se encuentra en otras partes del tracto gastrointestinal asociada a metaplasia gástrica; sin embargo, también fue aislada en la placa dental³ y la saliva,⁴ lo que llevó a sugerir la placa dental como un factor importante en la transmisión de la bacteria.³

La presencia de *H. pylori* en la placa dental sugiere una probable fuente de infección, en personas con higiene oral deficiente, por lo que podría ser un reservorio para la reinfección antral,⁵ y se ha sugerido que la transmisión de dicha bacteria ocurre de persona a persona tanto por vía oral-oral como fecal-oral.⁶ La presencia de esta bacteria en la cavidad oral sería consecuencia del reflujo gástrico, más como parte de la microbiota transitoria que como un residente normal y esto podría representar un factor de riesgo para la reinfección gastrointestinal posterior a la terapia antibiótica. Se comunicó también que si la mucosa gástrica es recolonizada por *H. pylori* que pueda hacerse inaccesible a la terapia antibiótica, el control de la placa dental junto la terapia periodontal podrían ser recomendable para pacientes con gastritis crónica o úlcera péptica antes de la terapia

antibiótica.⁷

Aunque la presencia de *H. pylori* en la placa dental de pacientes con gastritis podría sugerir la vía bucal como una importante fuente de transmisión, su aislamiento a partir de muestras bucales ha sido muy dificultoso, quizá porque su tasa de recuperación es muy controversial. Así, mientras que la bacteria pudo ser aislada de la cavidad bucal en algunos estudios, muchos esfuerzos para cultivarla fracasaron.

Estos resultados contradictorios en la incidencia de *H. pylori* en placa dental motivaron el desarrollo de muchas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la finalidad de detectar el microorganismo a ese nivel mediante métodos sensibles y específicos, con lo cual se evitaría recurrir al uso de métodos invasivos como la endoscopia.⁸ Diferentes estudios trataron de determinar la prevalencia de infección por *H. pylori* en odontólogos de países en vías de desarrollo con mayores tasas de infección, comparados con la comunidad local, por estar expuestos a secreciones gástricas y a la saliva.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- Aplicar la metodología de PCR para la detección de *H. pylori* en placa dental y saliva, tanto de los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) como en sus pacientes.
- Determinar el papel de la placa bacteriana como reservorio de *H. pylori*.
- Estudiar la participación de la saliva en la transmisión de *H. pylori*.
- Evaluar el riesgo de transmisión oral-oral de *H. pylori* en la práctica odontológica.
- Correlacionar la infección por *H. pylori* con el estado bucodental (higiene bucal - índice periodontal).
- Determinar si existe o no asociación entre la infección por *H. pylori* y la duración o el volumen de las prácticas.
- Determinar si existe asociación con los años de práctica clínica con pacientes.
- Concientizar a la población odontológica acerca de las posibilidades de ser vectores de la infección por *H. pylori*, con la finalidad de tomar recaudos para su prevención.

Materiales y métodos

Selección de pacientes

Se seleccionaron en total 134 pacientes, de los cuales 67 eran estudiantes de la Facultad de Odontología de la UNNE (expuestos) y los 67 restantes eran pacientes (no expuestos) que concurren para efectuarse atención odontológica en las clínicas de dicha facultad. Se dividieron los alumnos en categorías según el año que cursaban, teniendo en cuenta que a mayor nivel de cursado aumenta la cantidad de prácticas con pacientes. Los grupos quedaron conformados de la siguiente manera: alumnos de primer y segundo año que realizaban pocas prácticas odontológicas con pacientes (grupo de bajo riesgo de infección por *H. pylori*), alumnos de tercero, cuarto y quinto año que realizaban muchas prácticas odontológicas con pacientes (grupo de alto riesgo de infección por *H. pylori*).

Factores de exclusión

Se excluyeron del presente estudio aquellos que recibieron tratamiento con antibióticos, bismuto o componentes que contenían omeprazol en un período de dos semanas previos a la realización de la toma de muestra.

Toma de muestras

Previo consentimiento informado, se procedió a la confección de las fichas clínicas correspondientes a los pacientes, a fin de evaluar entre otros factores: higiene bucal, uso de dentaduras, índice de caries, índice gingival, historia de úlcera péptica, dispepsia, consumo de tabaco, alcohol y tipo de dieta.

Para la realización de la toma de muestras se les pidió a los pacientes que higienizaran su cavidad bucal por cepillado. Posteriormente, se procedió a la toma de muestras, obteniéndose un total de 268, de las cuales 134 correspondieron a placa dental, y las 134 restantes, a saliva.

Para la toma de muestras correspondiente a la placa dental se procedió a su retiro con cureta estéril de tres zonas diferentes, tanto interdentales, como subgingivales y supragingivales de zonas vestibulares posteriores y linguales anteroinferiores, para poder minimizar el hecho de la distribución irregular en la boca. Se escogió la zona subgingival por no estar barrida por el fluido salival y por ser un medio básicamente anaerobio, en contraste con el medio supragingival. La muestra obtenida fue colocada en 0.3 ml de *buffer* TRIS-acetato-EDTA, para su transporte.

Para la realización del estudio salival se solicitó al paciente que concurriera con 6 horas de ayuno y que salivara en forma espontánea en un colector estéril. Todas las muestras de cada paciente fueron maceradas en condiciones de asepsia y conservadas a -20°C para luego ser analizadas mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Procesamiento de muestras

Para ello se llevó a cabo el protocolo de extracción de ADN para *H. pylori* de las muestras obtenidas según la metodología descrita previamente en la literatura,⁹ utilizando para la amplificación del gen de la ureasa los iniciadores HPU1 : 5'GCC AAR GGT AAA TTA GTT 3' y HPU2: 5' CTC CTT AAT TGT TTT TAC 3'.

Los fragmentos de ADN amplificados se analizaron en gel de agarosa al 1.5%, el cual se coloreó con bromuro de etidio, se observó en un transiluminador de luz UV y se realizó una fotografía mediante cámara Polaroid MP4 con un filtro adecuado y una película fotográfica 667.

Discusión de los resultados

Helicobacter pylori es la más frecuente de las infecciones bacterianas a nivel mundial, con una prevalencia que se ubica entre el 30% y el 90%. Si bien en algunos estudios, el modo o los modos de transmisión del *H. pylori* aún son un interrogante,¹¹ otros más recientes confirmaron que la transmisión es de persona a persona por cualquiera de ambas vías de transmisión: fecal-oral u oral-oral. Este tipo de transmisión de persona a persona es la causa de la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en instituciones con pacientes con impedimento mental (75%),¹² en orfanatos (74%),¹³ en gastroenterólogos que realizan endoscopia¹¹ y transmisión yatrogénica,¹⁴ así como entre familiares.¹⁵

La cavidad bucal fue propuesta como reservorio de la infección para *H. pylori*, a partir de datos provenientes de distintas técnicas empleadas, con resultados muy disímiles.¹⁶ Algunos estudios demostraron la presencia de este microorganismo en especímenes orales, particularmente de placa dental.³ Otros lo observaron en aislamientos ocasionales⁸ y muchos fracasaron en demostrar la presencia del microorganismo en la cavidad bucal.¹⁷

La boca alberga una variedad de microorganismos comensales cuya presencia hace particularmente difícil la recuperación de una bacteria que exige complejos métodos para su cultivo, como es *H. pylori*, por lo que debe recurrirse al empleo de medios ricos y selectivos para su aislamiento. Asimismo, la detección de la bacteria depende de factores como el sitio dental examinado, las condiciones de higiene de la cavidad bucal y, principalmente, del método microbiológico usado para el aislamiento.¹⁸

De los 134 pacientes seleccionados, 67 correspondieron a alumnos (expuestos), y los 67 restantes, a sus pacientes (no expuestos). La población expuesta estuvo integrada por 28 varones y 39 mujeres, mientras que la población control estuvo integrada por 31 varones y 36 mujeres. El rango etario de los expuestos estuvo comprendido entre 19 y 42 años y el de los controles estuvo comprendido entre los 15 y los 75 años. Se obtuvo un total de 268 muestras, de las cuales 134 correspondieron a placa dental, y las otras 134, a saliva.

Resultaron positivas para *H. pylori* por PCR 3 muestras, de las cuales 1 correspondió a placa dental perteneciente a una paciente del grupo no expuesto pero no así su muestra de saliva (figura 1). El mencionado paciente tenía 54 años, sexo masculino, presentaba mala higiene bucal, prótesis bucales y estaba diagnosticado con periodontitis del adulto. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores que informan una más alta tasa de infección por *H. pylori* en los pacientes con deficiencias en su higiene bucal y con prótesis bucales. Las otras dos muestras positivas para *H. pylori* por PCR, fueron en saliva y resultaron negativas en placa dental. Estas pertenecían a 2 alumnos (expuestos), los cuales se hallaban incluidos en el nivel 1 (grupo de bajo riesgo de infección por *H. pylori*) por cursar segundo año de la carrera. Ambos presentaban muy buen estado periodontal pero uno de ellos refirió tener acidez, colon irritable y no estar en tratamiento, fumar y tomar alcohol. Mientras que la otra alumna no refirió tener ningún tipo de sintomatología gástrica y no presentó ningún tipo de hábito tóxico.

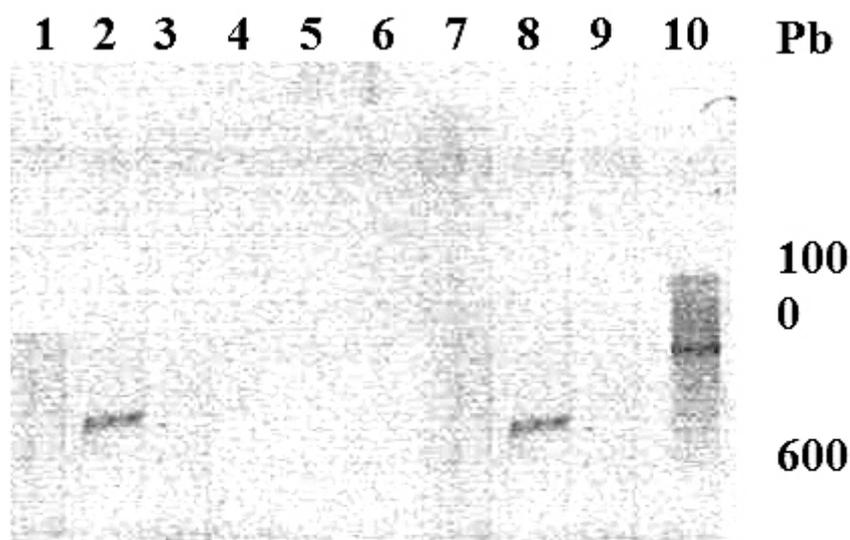


Fig. 1: PCR para la detección de *H. pylori* en placa dental. Líneas 1 a 7: muestras de los pacientes; línea 2; muestra positiva, línea 8: control positivo, Línea 9: control negativo;

Algunos autores analizaron las placas dentales correspondientes a 31 pacientes con síntomas dispépticos y aislaron *H. pylori* sólo en 1 de ellos, el cual padecía úlcera duodenal.¹⁸ Otros informaron hallazgos esporádicos.⁷ Estos resultados sugirieron que el microorganismo estaría presente ocasionalmente en muestras o que por ser de difícil aislamiento su presencia podría ser subestimada. La bacteria pudo ser aislada de la cavidad bucal en algunos estudios,¹⁹ en otros no pudo serlo;¹⁷ razón por la cual los esfuerzos están dirigidos a mejorar las técnicas utilizadas para detectar el microorganismo a nivel de la cavidad bucal.²⁰ Se han utilizado técnicas de biología molecular como ADN *fingerprinting* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *H. pylori* en biopsias gástricas, saliva y placa dental. Recientes estudios permitieron desarrollar un método de PCR rápido y sensible, capaz de detectar un bajo número de bacterias en modelos experimentales; no obstante, las muestras de placa dental, aun de pacientes sintomáticos, investigadas en esos estudios resultaron negativas,²¹ mientras que se demostró una alta prevalencia de *H. pylori* empleando esos ensayos⁸ en algunos estudios. En otros se informó muy baja prevalencia o ninguna.²² En muchos casos, pacientes con resultados positivos de biopsias de estómago son también positivos para la placa dental, pero otros pacientes no presentaron coinfección bucal. Estos resultados no están relacionados con la gran prevalencia mundial del microorganismo en el estómago.²³

Es posible que la discrepancia de los resultados radique en los diferentes métodos de estudio o de recolección de muestras empleados, así como a dificultades técnicas o diferentes especificidad y sensibilidad de los *primers* usados.²³ Recientes estudios efectuados en la población de la India reflejaron una alta prevalencia de *H. pylori* hallada en la placa dental en esa población, lo cual permitiría evaluar la situación sanitaria local, higiene bucal, hábitos alimentarios, prácticas sanitarias y el nivel socioeconómico.²⁴ Algunos estudios sugirieron que la placa dental y la saliva podrían ser responsables para la transmisión de la bacteria y posiblemente como vía de reinfección después de la terapia de erradicación.²⁵ En lo concerniente a la prevalencia del microorganismo según el sexo, no se encontraron diferencias significativas pero tampoco informes al respecto. En el presente trabajo, al estudiar la prevalencia de *H. pylori* en estudiantes de la Facultad de Odontología de la UNNE, comparándolos con la población de la comunidad local, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos (expuestos *versus* no expuestos), lo que coincidiría con un estudio efectuado en dentistas, enfermeras dentales y estudiantes de Odontología en Australia, donde la seroprevalencia de la infección para *H. pylori* no tuvo diferencias significativas respecto de la población control normal.²⁴ Similares resultados fueron los comunicados por otros autores, quienes demostraron que la prevalencia de *H. pylori* en el grupo dental fue baja

comparada con la comunidad.²⁶ Entonces, esto no implicaría la asociación entre infección por *H. pylori* y el tipo, duración o volumen de las prácticas o el tipo de limpieza del instrumental empleado. La baja prevalencia de infección por *H. pylori* en estudiantes de Odontología podría ser explicada por sus límites de práctica clínica. De cualquier modo, a pesar del hecho de que los futuros dentistas tienen un contacto regular estrecho con la secreción oral de los pacientes, el porcentaje de prevalencia de *H. pylori* es similar al de la población control y sin encontrarse asociación con los años de práctica, coincidiendo nuestros resultados con aquellos informados por otros autores.²⁴ Finalmente, es posible que los futuros dentistas usen mejores métodos profilácticos (100% usaron guantes y barbijo durante las prácticas) contra las secreciones orales. El mejor método de protección es la importancia de la prevención contra *H. pylori*, cuando se expone a pacientes positivos para ese microorganismo.²⁴

En un estudio efectuado entre gastroenterólogos y odontólogos se comparó la prevalencia total de infección por *H. pylori*, la cual resultó ser alta entre los gastroenterólogos.¹¹ Actualmente, los datos sugieren que algunos adquieren la infección por *H. pylori*, la cual permanece durante años y posiblemente de por vida. Algunos autores concluyeron que el contacto estrecho con secreciones gástricas de los pacientes quizá sería una de las causas, más importante que el contacto con la saliva, en la transmisión de persona a persona de *H. pylori*.²⁴ En el presente estudio no se demostró correlación entre los índices de higiene bucal, gingival y de caries dental con infección por *H. pylori*. Estos resultados son apoyados por otros autores, quienes señalaron que no existe ninguna asociación entre estas variables.^{4,7,25}

Conclusiones

A partir de los datos obtenidos se sugieren las siguientes conclusiones:

- No se puede confirmar la controvertida hipótesis de que la placa dental pueda actuar como reservorio de *H. pylori* y que la saliva represente una vía potencial de transmisión de la infección por dicho microorganismo.
- No se pudo demostrar que la exposición potencial de la boca de los pacientes de los futuros odontólogos tenga una alta proporción de infección por *H. pylori*.
- No se pudo correlacionar el estado bucodental con la presencia de *H. pylori* implementando la metodología de PCR para su detección.
- No se demostró correlación alguna entre la infección por *H. pylori* con la higiene bucal o el índice periodontal.
- No pudo confirmarse la asociación entre infección por *H. pylori* y la duración o volumen de las prácticas.
- No se encontró asociación con los años de práctica, por lo que nuestros resultados coinciden con los de otros autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mattana CM, Vega AE, Flores AG de Domeniconi, Centorbi ONP de. Aislamiento de *Helicobacter pylori* en placa dental. Rev Arg de Microbiol 1998; 30: 93-95.
2. Farthing M. *Helicobacter pylori* infection: an overview. British Medical Bulletin 1998; 58:1-6.
3. Banatvala N, López CR, Owen R, Ardi Y, Davies G, Hardie J et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque. Lancet 1993; 341-380.
4. Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR et al. Newly developed PCR assay of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy, saliva and faeces. Dig Dis Sci 1996; 41:2142-2149.
5. Pignataro S. *Helicobacter pylori*: reservorios no humanos. Acta Gastroenterol Latinoam 1996; 26(5):34-35.
6. Fox JG, Perkins S, Yan L, Taylor N, Attardo L, Pappo J. Public implication of *Helicobacter pylori* in cats: presence of *H. pylori* in cat saliva, gastric juice and feces. Gut 1995; 37(suppl):1-10.
7. Madinier IM. Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review. J Periodontal 1997; 68:2-6.
8. Mapstone NP, Lynch DAF, Lewis FA, Axon ATR, Tompkins DS, Dixon MF et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. J Clin Pathol 1993; 46:540-543.
9. Wilson K. Preparation of genomic DNA from bacteria. En: Ausebel R, Brent RE, Kingston DD, Mooere JG, Seidman JG, Smith JA et al, editors. Current protocols in molecular biology. Nueva York: Greene publishing and Wiley-Interscience, 1987; 241-245.
10. Hammar M, Tyszkiewicz T, Wadstrom T, O'Toole PW. Rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy material by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 30:54-58.
11. Lin SK, Lambert JR, Schembri M, Nicholson L, Korman M. *Helicobacter pylori* prevalence in endoscopy and medical staff. J Gastroenterol Hepatology 1994; 9:319-24.
12. Lambert JR, Lin SK, Nicholson L, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in an institutionalized population: Evidence for person to person transmission. Am J Gastroenterol 1995; 90:2167-71.
13. Perez-Perez GL, Taylor DN, Bodhidatta I, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. J Infect Dis 1990; 161:1237-41.

14. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, Yoshimura HH. Iatrogenic *Campylobacter pylori*. Infection is a cause of epidemic achlorhydria. Am J Gastroenterol 1988; 83:974-80.
15. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 1990; 322:359-63.
16. Nguyen AM, Encastran L, Genta RM, Gram. DY, El-Zaatari FA. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993; 31:783-787.
17. Bernardier S, Dalen J, Gastrin B, Henderborg L, Lamke LO, Ohn R. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque in *Helicobacter pylori* positive dyspepsia. Eur J Microbiol Infect Dis 1993;12:282-4.
18. Cellini L, Allocati N, Piatelli A, Petrelli I, Fanci P, Dainelli B. Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. Microbiologica 1995; 18:187-192.
19. Khandaker K, Palmer KR, Eastwood MA, et al. DNA fingerprints of *Helicobacter pylori* from mouth and antrum of patients with chronic ulcer dyspepsia. Lancet 1993; 342:751.
20. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weavert LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992; 340:1194-1195.
21. Wahlfors J, Meurman JH, Toskala J, Korhonen A, Alakuijala P, Janatuinen E, et al. Development of rapid PCR method for identification of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:780-786.
22. Bickley J, Owen RJ, Fraser AG, Pounder RE. Evaluation of the polymerase chain reaction for detecting the urease C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples and dental plaque. J Med Microbiol Infect Dis 1995; 14:780-786.
23. Song Q, Haller B, Cchmid RM, Adler G, Bode G. in dental plaque. A comparison of different PCR Primers sets. Dig Dis Sci 1999; 44:479-484.
24. Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Johnson IH. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff students. Australian Dental Journal 1998; 43(1): 35-9.
25. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, Lynch DAF, West AP, Mapstone NP et al. *Helicobacter pylori* and dental care. Gut 1995; 37:44-46.
26. Malaty HM, Evans DJ, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: A seroepidemiology study. Am J Gastroenterol 1992; 87:1728-31.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES. ACTUALIZACION



Columnista Experto de SIIC
Dr. Rodolfo Corti

Jefe de la Unidad de Esófago y Estómago., Buenos Aires, Argentina

Conceptos generales

La célula parietal

La mucosa del estómago presenta un epitelio cilíndrico simple que se invagina formando criptas o foveolas donde desembocan las glándulas gástricas (cardiales, oxínticas y pilóricas), las que ocupan la mayor parte de la profundidad de la túnica mucosa. Estas son glándulas tubulares ramificadas simples que contienen diferentes tipos celulares, entre las cuales se hallan las células parietales u oxínticas. En el estómago humano existen más de 1 000 millones de estas células, cada una de las cuales puede generar cerca de 3 300 millones de hidrogeniones (H^+) por segundo, con una concentración final de HCl de alrededor de 150 mmol/l, llevando así el pH a un nivel cercano a 0.8.^{1,2} Morfológicamente, las células parietales tienen un diámetro aproximado de 25 μm . Al microscopio óptico presentan un núcleo esférico central y citoplasma que se tiñe intensamente con eosina y con otros colorantes ácidos. La microscopia electrónica revela la presencia de un extenso sistema canalicular intracelular que se comunica con la luz de la glándula gástrica. De la superficie canalicular surgen abundantes microvellosidades cuyo número varía de acuerdo con las diferentes fases de actividad secretora; en el citoplasma adyacente a estos canalículos se observa un sistema membranoso tubulovesicular. Cuando las células oxínticas se encuentran en estado no secretante, la bomba de protones se localiza en el compartimiento del sistema tubulovesicular intracelular. La estimulación de la secreción ácida provoca la fusión de estas tubulovesículas con la membrana apical, lo que produce un rápido alargamiento del sistema canalicular acompañado con un incremento en número y longitud de sus microvellosidades, favoreciendo de esta manera el incremento de la bomba de protones en la membrana apical.^{3,4} Otra característica ultraestructural llamativa es la evidencia de un elevado número de mitocondrias de gran tamaño que ocupan más del 40% del volumen de la célula parietal secretante, lo que refleja el gran requerimiento energético de la secreción de ácido. Con la cesación de la secreción ácida gástrica, la bomba de protones es retirada de la membrana apical y el compartimiento tubulovesicular se restablece.^{3,4}

La bomba de protones

La bomba de protones –o bomba H^+/K^+ ATPasa– de la célula parietal es la encargada de la secreción de ácido gástrico. Fue descrita en el hombre por Saccomani en 1979.⁵ Inicialmente se la describió en la mucosa gástrica, pero después se la aisló en otras localizaciones como el colon, yeyuno y riñón, entre otras.⁶⁻⁸ En esos sitios, al no presentar un medio ácido, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no tienen un efecto significativo sobre ellas. En la tabla 1 se presentan algunas diferencias entre la bomba H^+/K^+ ATPasa gástrica y las extragástricas.

BOMBA DE PROTONES	
<i>H/K ATPasa gástrica</i>	<i>Otras H/K ATPasa</i>
Célula parietal	Otros tipos celulares
Compuesta por 2 subunidades	Compuesta por 8 a 9 subunidades
Requiere K^+	No requiere K^+
Produce un gradiente de H^+ de alrededor de 4 millones de veces	Produce un gradiente de H^+ de alrededor de 100 veces

Tabla – 1: Diferencias entre la bomba H^+/K^+ ATPasa gástrica y las extragástricas.

Desde un punto de vista estructural, la bomba H^+/K^+ ATPasa consta de una subunidad α y otra β . La subunidad α , la de mayor peso molecular, representa el sitio donde actúan los IBP (véase más adelante) mientras que la subunidad β , de menor peso molecular, corresponde al antígeno de la anemia perniciosa.^{9,10}

La bomba de protones cataliza el contratransporte de H^+ y K^+ acoplado a la hidrólisis de ATP (adenosín trifosfato). Su acción permite alcanzar elevadas concentraciones de H^+ (o iones hidronio H_3O^+) hacia los canalículos de la célula oxíntica contra un gradiente de concentración a cambio de iones de potasio (K^+) que ingresan al interior celular. Los iones cloruro (Cl^-) son transportados activamente desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz de los canalículos en contra de un gradiente de concentración y de un gradiente eléctrico.^{2,9,10} Por lo tanto, el proceso de secreción de ácido clorhídrico (HCl) es un proceso activo dependiente de la fosforilación oxidativa como una fuente para obtener ATP.

Inhibidores de la bomba de protones

Reseña histórica

Los primeros compuestos químicos inhibidores de la bomba de protones fueron creados en la década de los '70 por una compañía industrial en Hassle, Suecia, donde se desarrolló la piridil-2-acetamida como un agente antiviral. No obstante este compuesto no demostró efectividad antiviral satisfactoria aunque reveló una actividad antisecretora del ácido gástrico que persistió a pesar de haber modificado la molécula a piridil-2-tioacetamida con el propósito de mejorar la eficacia antiviral, un objetivo que tampoco se logró.^{11,12} En 1973, con el anuncio del desarrollo del primer antagonista del receptor H_2 –la cimetidina– por la compañía SK&F, científicos de Hassle y de Astra agregaron la estructura cíclica del benzimidazol a la molécula de piridil-2-tioacetamida con el fin de crear otro antagonista del receptor H_2 que compitiese con la estructura química de la cimetidina. El compuesto inicial fue poco estable pero, en 1975, cuando el grupo sulfido fue reemplazado por el grupo sulfóxido, apareció el timoprazol, cuya actividad antisecretora no corresponde a ningún mecanismo antagonista del receptor H_2 ; ¹³ posteriormente apareció el picoprazol, y en 1979, el omeprazol, que ingresó en un intenso programa de investigación clínica, el cual incluyó alrededor de 600 ensayos clínicos con 4 000 pacientes. La variedad de derivados del omeprazol que se sintetizaron permitió la aparición de otras drogas con propiedades similares a éste. En nuestro país se dispone de los siguientes IPB para uso clínico: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol.

Conceptos generales

Como su nombre lo indica, los IBP son un grupo de fármacos que reducen la secreción ácida gástrica al inhibir en forma selectiva la bomba H^+/K^+ ATPasa, la última etapa de este proceso. Su efectividad es entre 10 y 100 veces mayor que la obtenida con las dosis habituales de los antagonistas H_2 .^{14,15} Por ser el primer compuesto inicialmente sintetizado del grupo de los IBP y el más usado, las características farmacológicas del omeprazol serán detalladas a continuación como ejemplo general del grupo, haciendo hincapié en las características particulares de cada uno de los otros IBP.

Propiedades químicas

Todos los IBP mencionados arriba son α -piridilmetilsulfínil benzimidazoles, pero se diferencian estructuralmente por las sustituciones que poseen en sus grupos piridilos o benzimidazoles. A valores de pH fisiológicos, los IBP son bases débiles (Pka = 4 para omeprazol, lanzoprazol y pantoprazol, y alrededor de 5 para el rabeprazol), químicamente estables y liposolubles por lo que atraviesan fácilmente las membranas biológicas, pero para poder desarrollar su actividad antisecretora requieren un pH ácido.^{14,15}

Farmacodinamia

Una vez absorbidas en el intestino delgado, las moléculas del IBP viajan por sangre y alcanzan las células oxínticas. Allí, en el medio ácido del sistema canalicular de estas células, la estructura molecular del IBP es "protonizada", convirtiéndose en metabolitos activos (derivados sulfonamida) que pierden su capacidad lipofílica y quedan atrapados en la luz canalicular, ya que no podrán atravesar la membrana plasmática de la célula oxíntica y retornar a su interior. A continuación, estos compuestos reaccionan uniéndose covalentemente a los grupos sulfhidrilo de cisternas de la subunidad α del sector extracelular de la bomba de protones. Existen diferencias en la unión entre los distintos IBP y dicha subunidad; se unen a sitios de la subunidad α induciendo así la inhibición enzimática. Estos sitios probablemente sean cis 813 o cis 822 y cis 892 para el caso del omeprazol; cis 321, cis 813 o cis 822 y cis 892 para el caso del lansoprazol y el rabeprazol, y cis 813 y cis 822 para el pantoprazol.¹⁴⁻¹⁶

Esta inhibición de la bomba de protones es de carácter irreversible, por lo tanto, la única forma de restaurar la capacidad de secretar ácido por las células oxínticas es biosintetizar *de novo* la bomba de protones.

Así pues este proceso, una vez producido, no requiere para mantenerse una concentración plasmática sostenida del IBP; normalmente la vida media de las proteínas de la H^+/K^+ ATPasa es entre 30 y 48 horas, y toda la bomba es reemplazada cada 72 a 96 horas. La síntesis de nuevas moléculas de H^+/K^+ ATPasa es continua y se restaura un tercio de éstas y de la capacidad secretora de ácido 24 horas después de la administración de una dosis estándar de 20 mg de omeprazol.^{17,18}

Como es lógico, este particular mecanismo de acción determina una larga duración del efecto inhibitorio, que es máxima durante las primeras 4 a 6 horas, y demuestra que el nivel de inhibición de ácido no se correlaciona con la concentración sérica del IBP, sino con el área bajo la curva (ABC).

En el caso del omeprazol, la producción de protones se ve reducida cuando se usa una dosis que oscila entre 5 y 80 mg/día. La administración de una dosis única de 20 mg de omeprazol disminuye la producción de secreción ácida gástrica en el 90% al 95% en el lapso de 24 horas. En este caso, la actividad antisecretora se inicia dentro de la primera hora y alcanza su máximo efecto a las dos horas. A las 24 horas existe aún un efecto inhibitorio significativo que puede extenderse hasta 72 horas. Cuando se administran 10 mg de omeprazol 5 días seguidos se logra una reducción del 93% en la secreción ácida basal; es decir que la disminución de la secreción ácida gástrica es dependiente de la dosis, por lo que la administración continua mejora la eficacia antisecretora del omeprazol al inhibir las bombas de protones que fueron respetadas en dosis anteriores y así su efecto antisecretor se mantiene con la administración repetida, por lo que es suficiente una sola dosis diaria.^{19,20} En dosis mayores de 20 mg se logran niveles de supresión ácida superiores a los mencionados arriba, aun en dosis única. La administración de 40 mg de omeprazol provoca una inhibición de la secreción ácida del 86% a las 2 horas, 48% a las 24 horas, 34% a las 48 horas y 18% a las 60 horas; a los 14 días la secreción se normaliza.^{21,22} La interrupción de la administración del fármaco provoca el retorno gradual de la secreción de HCl en un lapso de 3 a 5 días.

Es interesante destacar que cuando las células oxínticas no están sintetizando ácido el IBP no se

acumula en el sistema canalicular ni se transforma en el derivado activo y por lo tanto no posee la capacidad de inhibir la bomba de protones, este principio es el responsable de la reducción de la efectividad del IBP cuando se usa en forma simultánea con cualquier otro agente antisecretor; por otra parte, en esas condiciones la misma bomba de protones no se localiza en la membrana canalicular sino en el interior citoplasmático de las células oxínticas, en pequeñas vesículas citoplasmáticas. Esto significa que la eficacia de los IBP depende de la actividad de la bomba de protones, y es por eso que la administración de un IBP en ayunas, cuando sólo alrededor del 5% de las bombas de protones del estómago están activas, demuestra una eficacia menor si se compara con la administración del IBP inmediatamente antes de las comidas, cuando el 60% al 70% de las bombas de protones secretan ácido activamente gracias a la estimulación de los mismos alimentos.^{23,24}

También en el caso de la bomba de protones de localización extragástrica, al no encontrarse en un medio ácido, los IBP no se atrapan ni se transforman en metabolitos activos y por lo tanto carecen de efectos sobre ellas.^{14,15}

Farmacocinética

Los IBP son moléculas sensibles al ácido que se degradan con rapidez cuando están en un medio ácido como la luz del estómago, por lo que deben ser protegidas cuando se administran por vía oral. Es por eso que las formas para dosificación por vía oral pueden ser gránulos con capa entérica o encapsulados en gelatina para evitar su desintegración por el ácido en el estómago y mejorar su biodisponibilidad; ésta depende del pH gástrico y de la dosis administrada, es del 35% cuando se administra una dosis única de omeprazol y alcanza el 60% con la administración repetida.^{25,26} La explicación de este fenómeno es poco clara, aunque se cree que el aumento del nivel de pH intragástrico tras las primeras dosis del IBP determina una menor degradación de la molécula sensible al ácido de las sucesivas dosis de IBP. Otra posible razón de este incremento puede corresponder a la disminución del metabolismo de primer paso hepático en las dosis posteriores. La biodisponibilidad del IBP también es dependiente de la forma farmacéutica, ya que en el caso de la forma tamponada, la del omeprazol oscila entre el 40% y el 60%, en comparación con los valores mencionados para la forma de cápsulas de absorción entérica. En contraste con el omeprazol, la biodisponibilidad del rabeprazol no varía en forma significativa con dosis sucesivas, lo que produce efectos antisecretorios superiores durante el primer día de la terapia. El mayor porcentaje (alrededor del 95%) de los IBP se encuentran unidos a proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina y la α 1-glicoproteína ácida.^{27,28}

Tras su administración, el omeprazol se acumula en la mucosa gástrica, hígado, vesícula biliar, plexos coroideos, riñón y vejiga. Después de 16 horas de administrado, permanece sólo en la mucosa gástrica y en un moderado nivel en el folículo piloso. Si bien la vida media plasmática de los IBP es entre 60 a 90 minutos, el grado de inhibición de la secreción ácida se mantiene por 24 horas luego de una sola toma diaria, precisamente por la unión covalente a la bomba de protones; por lo tanto, la duración de acción del IBP no guarda relación directa con su vida media o su concentración plasmática sino con el ABC, tal como se mencionó anteriormente. Los IBP se metabolizan en diferentes grados en el hígado por medio del sistema de citocromo (CYP) P450, especialmente la CYP2C19; una superfamilia de hemoproteínas involucradas en el metabolismo oxidativo de los xenobióticos. La interacción de los IBP con este sistema da origen a metabolitos de escasa o nula actividad antisecretora. La excreción de los IBP se realiza fundamentalmente por el riñón, donde cerca del 80% se elimina por orina mientras que el resto lo hace por bilis. En el curso de 4 días solamente el 0.5% de la dosis total del omeprazol se elimina sin metabolizar, lo cual sugiere que se elimina por biotransformación. En el plasma se identificaron tres metabolitos que son derivados sulfuro, sulfona e hidroxilados.^{29,30}

En contraste con el omeprazol, el pantoprazol tiene un menor potencial para interactuar con el sistema P450 en humanos, por lo que no altera la farmacocinética de las drogas que se metabolizan por medio de este sistema, como diazepam, carbamazepina, R-warfarina, entre otras (véase interacciones medicamentosas).^{31,32}

Es de destacar que el metabolismo hepático del isómero óptico S del omeprazol, el esomeprazol, es más lento que el isómero R; esto significa que el esomeprazol se metaboliza más rápidamente que el mismo omeprazol que contiene cantidades iguales de ambos isómeros.^{33,34} Estudios farmacocinéticos demostraron un control del ácido intragástrico significativamente mayor cuando la dosis estándar de 40 mg de esomeprazol fue comparada con dosis estándar de todos los otros IBP, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).^{35,36}

En casos de insuficiencia hepática o renal no se requieren esquemas posológicos especiales, aun en pacientes ancianos. No obstante, si se trata del pantoprazol, el metabolismo de este fármaco en pacientes cirróticos se encuentra deteriorado y determina una prolongación de la vida media hasta 7 a 9 horas luego de su administración repetida tanto en forma oral como intravenosa.³⁷ También la enfermedad hepática reduce significativamente la depuración del lansoprazol por lo que se debe ajustar la dosis en tales situaciones.³⁸

Efectos adversos

Efectos adversos ordinarios

En general, todos los IBP son drogas muy bien toleradas y usualmente causan pocos efectos adversos; los más habituales son episodios de diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y jaqueca.^{39,40}

Hipergastrinemia

Por otra parte, debido a que la secreción de gastrina por las células G antrales está regulada por el propio HCl, la inhibición de la producción ácida por los IBP aumenta sus niveles séricos. La importancia de este punto radica en que la gastrina, además de ser un inductor potente de la producción de H⁺ por las células parietales es un factor trófico para las células de la mucosa gástrica que puede causar el desarrollo de carcinoides de células endocrinas o cáncer colorrectal en animales susceptibles, lo que sugiere –al menos teóricamente– que esta hormona posee una capacidad desencadenante de hiperplasia y puede favorecer, en humanos, el crecimiento de diferentes clases de neoplasias en órganos del tubo digestivo.

Afortunadamente, ningún estudio hasta la fecha detectó neoplasias de células similares a enterocomafines, tumores carcinoides gástricos u otro tipo de neoplasia en pacientes tratados con IBP. Además, la hipergastrinemia por sí sola no parece promover la formación de tumores carcinoides en el ser humano. Por ende, el uso clínico de los IBP no aparenta ser un factor de riesgo para la aparición de tumores.^{41,42}

Formación de pólipos glandulares

En algunos casos se informó la formación de múltiples pólipos fúndicos, aunque la resolución de éstos se vio luego de la cesación de la terapia con el IBP.^{43,44}

Hipocloridria

Además de su función digestiva, el ácido gástrico tiene actividad bactericida y actúa como una primera barrera de defensa frente al posible ingreso de gérmenes, ingeridos con la comida, a la luz del estómago.

Por tal motivo, cualquier reducción de la secreción ácida conlleva a la alteración de esa barrera defensiva con la subsiguiente colonización bacteriana a nivel gástrico por gérmenes provenientes de los alimentos o de la flora de la boca o de otros órganos del tubo digestivo. Estas bacterias pueden convertir los nitratos de la urea en compuestos N-nitrosos, que mostraron ser cancerígenos en modelos animales. Sin embargo, en la práctica clínica estos acontecimientos son extremadamente raros en individuos tratados con IBP debido a que la secreción ácida no se encuentra inhibida durante todo el día, ya que persisten períodos durante los cuales se genera un medio ácido de pH bajo suficiente para frenar la colonización bacteriana.^{45,46}

Interacciones medicamentosas

Dado el importante papel que el sistema enzimático del citocromo P450 desempeña en el metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones, existe la posibilidad de que estos medicamentos alteren el metabolismo de otras sustancias que utilicen esa misma vía metabólica para eliminarse. Aunque las interacciones farmacológicas de los IBP son de por sí infrecuentes y su repercusión clínica es muy limitada, la reducción en la aclaramiento de fármacos como diazepam, fenitoína o R-warfarina fue informada en algunos casos. No obstante, en términos de semejanza, parece que el lansoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol interactúan en menor medida con este sistema enzimático, a diferencia del omeprazol.^{47,48}

Tal como mencionamos anteriormente, el pantoprazol interactúa en menor grado con el sistema P450 en comparación con el omeprazol, por lo tanto no posee interacciones con los medicamentos que se metabolizan por medio de este sistema, como carbamazepina, cisapride, ciclosporina, digoxina, fenitoína, teofilina y warfarina.^{32,39,50}

Resultados de la terapéutica con IBP en las enfermedades ácido-pépticas

Los IBP son los fármacos más utilizados en las últimas tres décadas en el tratamiento de las patologías ácido-pépticas, es decir enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera gástrica y úlcera duodenal, así como la profilaxis de las lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los síndromes de hipersecreción ácida.

En la ERGE –aunque la hipersecreción ácida es poco frecuente en estos pacientes– el objetivo del tratamiento con IBP es aumentar el pH intragástrico por encima de 4 durante los períodos de reflujo, ya que la incidencia de la curación de la esofagitis por reflujo es directamente proporcional al nivel de la inhibición de la secreción ácida; dicho de otra manera, cuanto mayor es la expresión ácida a nivel esofágico, mayor es el grado de supresión ácida requerido. La úlcera péptica se produce como consecuencia de un desequilibrio entre los factores protectores y los factores agresivos que actúan sobre la mucosa gástrica o duodenal. En algunos pacientes hay un aumento en la producción de ácido gástrico que provoca la lesión de la mucosa.

Existen dos formas de inhibir la secreción ácida gástrica: por medio de los IBP o por medio de los antagonistas del receptor H₂. A continuación se hará una comparación entre la eficacia de los IBP entre sí y con los antagonistas del receptor H₂.

Comparación de los diferentes IBP entre sí

- Control del ácido gástrico

Todos los IBP controlan eficazmente la producción de ácido con muy buenos resultados clínicos, aunque se comunicaron algunas diferencias entre los distintos IBP. En pacientes *Helicobacter pylori* negativos y con sintomatología de ERGE, la comparación del pH intragástrico luego de dosis estándar de omeprazol (20 mg), pantoprazol (40 mg), lanzoprazol (30 mg), rabeprazol (20 mg) y esomeprazol (40 mg) revela, al cabo del quinto día de tratamiento, el mantenimiento del pH intragástrico por debajo de 4: por 11.8 horas con omeprazol, 10.1 con pantoprazol, 11.5 con lanzoprazol, 12.1 con rabeprazol y 14 horas con esomeprazol.³⁵ En otro estudio muy reciente se registró un nivel de pH intragástrico mayor de 4 durante 21.1 horas y 16.8 horas con doble dosis de 40 mg/día de esomeprazol y doble dosis de 40 mg/día de pantoprazol, respectivamente, en voluntarios sanos; durante la noche, la proporción de tiempo con pH intragástrico mayor de 4 fue del 85.4% con esomeprazol y del 63.6% con pantoprazol.⁵¹ Estos datos revelan que el esomeprazol en dosis estándar de 40 mg/día posee mayor efectividad de control sostenido del ácido gástrico en comparación con los otros IBP, tanto en personas sanas como en pacientes con sintomatología de reflujo. En un estudio realizado en nuestra Unidad de Esófago y Estómago del Hospital B. Udaondo se demostró que el omeprazol 20 mg es superior al pantoprazol 20 mg en su capacidad supresora de ácido y similar al pantoprazol 40 mg.⁵²

- Tratamiento de la ERGE

Tanto para la ERGE como para la úlcera péptica, en ningún estudio comparativo de la eficacia en el control de la sintomatología, la curación y la recaída con omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol se demostró una superioridad clara de uno sobre otro en dosis estándar.

En pacientes con esofagitis por reflujo de grados II, III y IVa, la tasa de curación fue del 87.5% con 30 mg de lansoprazol y del 80.6% con 40 mg de omeprazol luego de 4 semanas de terapia, y del 96% con lansoprazol y 93% con omeprazol luego de 8 semanas aplicando las mismas dosis.⁵³

Otros estudios comparativos entre el omeprazol y otros IBP dieron resultados similares en el tratamiento de corto plazo.

Paralelamente a estos resultados obtenidos, las diferencias entre los IBP en el tratamiento prolongado de la esofagitis erosiva tampoco son estadísticamente significativas. El porcentaje de remisión al año en pacientes tratados con 15 mg de lansoprazol, 30 mg de lansoprazol o 20 mg de omeprazol es del 75%, 86%-90% y 87%-91%, respectivamente.⁵⁴ En el caso del rabeprazol, luego de 4 a 8 semanas de tratamiento en pacientes con esofagitis de grados I a III con omeprazol o rabeprazol 20 mg, se observó la curación de la lesión en el 97.9% de los pacientes tratados con rabeprazol y del 97.5% de los que recibieron omeprazol.⁵⁵⁻⁵⁷ En otros estudios tampoco se encontraron diferencias significativas entre lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol en cuanto a su efectividad terapéutica,⁵⁸⁻⁶¹ aunque vale aclarar que éste último demostró ser más rápido en inducir el alivio sintomático al compararlo con omeprazol (2.8 &177; 0.2 *versus* 4.7 &177; 0.5 días de terapia para alcanzar el primer día con alivio satisfactorio del dolor).⁵⁵

No obstante, varios estudios revelaron que el esomeprazol (el isómero S del omeprazol) se metaboliza más lentamente que el omeprazol, por lo que produce mayor inhibición ácida que el omeprazol y, por ende, posee mayor tasa de curación que éste.⁶²⁻⁶⁴ En estudios recientes se

observó que el tratamiento con esomeprazol en dosis de 40 mg/día, tanto durante 4 como 8 semanas, es más efectivo que el pantoprazol en dosis de 40 mg/día para curar la esofagitis erosiva y mejorar más rápida y sostenidamente la sintomatología y la acidez nocturna.⁶⁵ También, el tratamiento con esomeprazol resuelve la esofagitis erosiva más rápidamente y en más pacientes que el lansoprazol en dosis estándar.^{66,67} El uso de esomeprazol 20 mg demostró ser más eficaz que el lansoprazol en dosis de 15 mg/día en mantener la remisión en pacientes con esofagitis por reflujo curada.

También se comprobó que en pacientes con síntomas de ERGE, el esomeprazol produce mayor control en más pacientes y mantiene el pH intragástrico por encima de 4 por más tiempo que el lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol en dosis estándar.⁶⁸⁻⁷¹

Finalmente, cabe señalar que Kaspari y col. demostraron, en un trabajo muy reciente, que la administración de 20 mg de pantoprazol a demanda en pacientes con ERGE de grado 0-I es efectiva para mantener un control de la sintomatología en comparación con el placebo.⁷²

- Tratamiento de la úlcera péptica

En el caso de la úlcera péptica, cuando se administra lansoprazol (15 mg/día o 30 mg/día) u omeprazol (20 mg/día) durante 4 semanas a pacientes con úlcera duodenal, la curación tiene lugar en casi el 94% de los casos con lansoprazol y en el 97.5% con omeprazol. La recaída de la úlcera duodenal demostrada endoscópicamente luego de 6 meses se ve en el 4.5% de los tratados con lansoprazol 15 mg, en el 0% de los tratados con lansoprazol 30 mg y en el 6.3% de los que recibieron omeprazol 20 mg, en comparación con el 3.3%, 0% y 3.5% al año, respectivamente.⁷³ Como se puede observar, las diferencias son prácticamente insignificantes. En nuestro país se encontraron resultados similares, aunque se halló una curación más rápida de la úlcera en los pacientes tratados con lansoprazol a las dos semanas, aunque tampoco las diferencias son muy significativas estadísticamente.

Con respecto al pantoprazol, en un ensayo realizado por Witzel y col. se comparó el pantoprazol 40 mg con el omeprazol 20 mg en pacientes con úlcera gástrica benigna.

Se halló que, luego de 4 semanas de tratamiento, la curación completa de la úlcera fue del 88% con pantoprazol y del 77% con omeprazol ($p < 0.05$). A las 8 semanas los resultados fueron del 97% y 96% con pantoprazol y omeprazol, respectivamente (diferencia no significativa). Luego de 2 semanas, el 79% y el 68% de los tratados con pantoprazol y omeprazol experimentaron alivio del dolor ulceroso, y el 88% y 81% luego de 8 semanas, respectivamente.⁷⁴ Resultados similares se obtuvieron en pacientes con úlcera duodenal, las diferencias entre pantoprazol y omeprazol tampoco fueron estadísticamente significativas.⁷⁵⁻⁷⁷ Distintos estudios demostraron que el rabeprazol 20 mg produce la curación de la úlcera duodenal en forma similar al omeprazol, aunque se observó que el control de la sintomatología es superior con rabeprazol.⁷⁸

IBP versus antagonistas del receptor H₂

Debido a que los IBP actúan sobre la vía final de la secreción ácida, tal como se comenta más arriba, no es sorprendente observar, tanto en la literatura como en la práctica, que la supresión ácida con los IBP (y por lo tanto la efectividad del tratamiento) es superior a la de cualquier antagonista del receptor H₂.

En un metaanálisis de 30 publicaciones se comparó el omeprazol con la ranitidina o la cimetidina como tratamiento de la úlcera péptica y la esofagitis por reflujo; se comprobó que el omeprazol supera significativamente a los antagonistas del receptor H₂ en el alivio de síntomas y la curación de las lesiones.⁷⁹ La comparación de la efectividad del lansoprazol con la de la ranitidina durante 8 semanas en pacientes con esofagitis erosiva revela que cerca del 92% de los pacientes tratados con lansoprazol en dosis de 30 mg por día logran la curación de la esofagitis, mientras que en los tratados con ranitidina en dosis de 150 mg 2 veces por día la curación tiene lugar en alrededor del 70% de los casos.⁸⁰ También se observó que la tasa de curación en pacientes tratados con lansoprazol 30 mg/día, lansoprazol 60 mg/día y ranitidina 150 mg 2 veces/día fue del 84%, 72% y 39% luego de 4 semanas, y del 92%, 91% y 53% luego de 8 semanas, respectivamente.⁸¹ Hallazgos semejantes se registraron al comparar el lansoprazol con otro antagonista del receptor H₂. Umeda y col. evaluaron la utilidad del lansoprazol y la famotidina en el tratamiento de la esofagitis por reflujo en dos grupos de pacientes. En el primero de ellos se aplicó un régimen terapéutico de 30 mg/día de lansoprazol durante 4 semanas seguido por 4 semanas adicionales de tratamiento con famotidina 20 mg 2 veces por día, mientras que en un segundo grupo se aplicaron las mismas medicaciones y dosis pero comenzando primero con 4 semanas de tratamiento con famotidina. Se relevó que luego del cambio de drogas muchos pacientes que cambiaron a

famotidina experimentaron una exacerbación de los síntomas, a diferencia de los que cambiaron a lansoprazol.⁸² En relación con este resultado, es interesante mencionar que varios trabajos señalan la habilidad de los IBP en producir altas tasas de curación de la esofagitis erosiva (84%) en pacientes cuyo tratamiento con antagonistas del receptor H₂ fracasó.⁸³ Todos estos resultados demuestran que el tratamiento de corto plazo con IBP tiene mayor efectividad que el de los antagonistas del receptor H₂ en pacientes con esofagitis por reflujo.

En la ERGE es fundamental el tratamiento de largo plazo para suprimir los síntomas, evitar las complicaciones del reflujo patológico crónico, reducir las visitas al médico y la repetición de procedimientos invasivos y disminuir las necesidades de hospitalización. Cerca del 70% de los pacientes con esofagitis erosiva curada sufren una recaída a los 6 meses y más del 90% sufrirán una recaída en el término de un año. Al hacer un tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, sólo un 30% de ellos –tratados con IBP– experimentan una recaída dentro del año; no obstante, en estos mismos pacientes tratados con antagonistas del receptor H₂, la tasa de recaída es de alrededor del 88% dentro del año, una cifra cercana a la observada en pacientes tratados con placebo. En un trabajo realizado por Robinson y col. se estudiaron pacientes curados de su esofagitis erosiva luego de un tratamiento antisecretores con lansoprazol o con ranitidina; 15 mg de lansoprazol, 30 mg de lansoprazol y placebo fueron administrados a estos pacientes. Luego de 6 meses, la curación se mantuvo en el 81%, 93% y 27% de los que recibieron 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. Otros investigadores comunicaron que la tasa de remisión al año es entre 15% y 31% en los pacientes tratados con ranitidina y de 65% y 79% para los tratados con lansoprazol 15 mg y 30 mg, respectivamente.⁸⁴ Hansen y col. observaron que en pacientes con ERGE la terapia de mantenimiento con esomeprazol en dosis de 20 mg es más efectiva que la de ranitidina en dosis de 150 mg dos veces por día (72.2% vs. 32.5%, respectivamente).⁸⁵

Con respecto a la úlcera péptica, tal como en el caso de la ERGE, la superioridad de la eficacia de los IBP en relación con los antagonistas del receptor H₂ es bien evidente. En pacientes con úlcera duodenal, la tasa de curación del omeprazol en dosis de 20 mg/día es significativamente superior a la de la ranitidina en dosis de 300 mg/día (71% vs. 55%; $p < 0.03$ luego de 15 días, y 94% vs. 86%; $p < 0.05$ luego de 4 semanas).⁸⁶ La eficacia de la curación de la úlcera duodenal en pacientes tratados con 40 mg de pantoprazol o 300 mg de ranitidina luego de 2 semanas de tratamiento fue del 68% con pantoprazol, en comparación con el 44% con ranitidina, y de 96% y 85% luego de 4 semanas, respectivamente. La mejoría del dolor ulceroso fue significativa con pantoprazol con relación a la ranitidina (81% vs. 62% a las 2 semanas, respectivamente).⁸⁷ Otros autores hallaron resultados similares en pacientes con úlcera gástrica benigna. Por ejemplo, los resultados del ensayo de Hotz y col. revelaron que la eficacia de la curación con pantoprazol 40 mg fue de 37%, 87% y 97% a las 2, 4 y 8 semanas en comparación con ranitidina 300 mg, que fue de 19%, 58% y 80%, respectivamente.⁸⁸

En pacientes con úlcera duodenal activa, el rabeprazol 20 mg es superior a la ranitidina 150 mg en cuanto a la resolución de la frecuencia del dolor ulceroso y mejoría del dolor nocturno.⁸⁹

En la úlcera gástrica, los pacientes que reciben en forma continua dosis estables de AINE, el tratamiento durante 8 semanas con lansoprazol muestra mayor porcentaje de curación (69% en dosis de 15 mg y 73% en dosis de 30 mg) que el tratamiento con ranitidina en dosis de 150 mg 2 veces/día (53%).⁹⁰ Además, los IBP son más eficaces que los antagonistas del receptor H₂ para curar la úlcera duodenal, controlar su sintomatología y prevenir su recaída.^{91,92}

En un metaanálisis sobre la diferencia entre los IBP y los antagonistas del receptor H₂ en lo que respecta a la eficacia en el tratamiento de la úlcera péptica sangrante, se halló que los IBP son más efectivos que los antagonistas del receptor H₂ para prevenir la úlcera péptica sangrante tanto persistente como recurrente; este efecto beneficioso parece ser similar o aun mejor que el manifestado en pacientes ulcerosos con Forrest Ia, Ib o IIa.⁹³ Sin embargo, ninguna de las dos familias de drogas es más efectiva en reducir la tasa de cirugía o la de mortalidad.

Futuro

Tenatoprazol

A diferencia de los IBP actuales, los cuales consisten de un anillo benzimidazol unido a un anillo de piridina por medio de una cadena de sulfinilmetilo, en la estructura química del tenatoprazol el anillo benzimidazol es reemplazado por un anillo imidazopiridina, lo que le otorga propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares que detallamos a continuación.

De acuerdo con los estudios farmacocinéticos que se realizaron en voluntarios sanos de raza blanca, los resultados muestran que, como consecuencia de la estructura química específica del tenatoprazol, la vida media de esta droga es mucho más larga que la del resto de los IBP, ya que

se registraron valores de vida media cercanos a las 8 horas para el tenatoprazol, en comparación con valores de alrededor de 2 horas para los IBP clásicos, lo que explica su efecto prolongado sobre la supresión ácida gástrica.⁹⁴⁻⁹⁶ Por otra parte, debido a esa prolongada vida media y a los altos niveles séricos de la droga y teniendo en cuenta que la inhibición de la bomba de protones y la consecuente supresión ácida está muy correlacionada con el ABC, el tenatoprazol mostró tener una extensa ABC demostrable luego de su administración repetida, lo que marca de esta forma otra interesante característica farmacocinética que lo diferencia de los otros IBP.^{97,98}

Los estudios sobre la actividad antisecretora del tenatoprazol en varios modelos animales demostraron que es un potente inhibidor de la bomba de protones, con una potencia varias veces mayor que la del omeprazol y el lansoprazol. Estos resultados se deben a la presencia del anillo imidazopiridina en su composición química, que le otorga al compuesto mayor estabilidad al pH ácido. Estudios comparativos muy recientes de la actividad antisecretora del tenatoprazol y el esomeprazol demostraron que si bien la administración de tenatoprazol o esomeprazol durante una semana a voluntarios sanos de raza blanca no revela diferencias significativas entre ambos grupos durante el día, la diferencia notable se observó durante la noche cuando el tenatoprazol en dosis de 20 mg o 40 mg supera significativamente los 40 mg de esomeprazol en el mantenimiento de un pH intragástrico mayor de 4 y en acortar la duración de la acidez nocturna (sin provocar su abolición completa) aun después de finalizar el tratamiento. La comparación del efecto del tenatoprazol (40 mg) y el esomeprazol (40 mg) sobre la acidez intragástrica durante las primeras 48 horas en voluntarios sanos reveló que el primero demuestra mejor control del pH gástrico durante la noche en relación con el esomeprazol. No obstante, no se registraron diferencias significativas entre ambos IBP administrados en las mismas dosis sobre la secreción ácido gástrica durante el día. También es importante destacar que el tenatoprazol en dosis altas no produce la abolición de la acidez nocturna completamente.⁹⁹⁻¹⁰¹

La inhibición ácida del tenatoprazol es dependiente de la dosis, ya que su administración en dosis de 40 mg resulta significativamente más potente que en dosis de 20 mg. La vida media larga del tenatoprazol predispone a mayor exposición de la bomba de protones al inhibidor de la bomba, demorando así la restauración de nuevas bombas, lo que explica por lo menos en parte la destacada supresión ácida diurna y nocturna en comparación con los otros IBP de vida media corta que son, sin lugar a dudas, excelentes supresores de la secreción ácida gástrica, sumamente eficaces en el control del ácido sólo durante el día, sin registrar efectividad significativa por la noche aun en dosis óptimas o en dosis dobles.⁹⁹⁻¹⁰¹

Lógicamente, estos datos acerca de la capacidad del tenatoprazol para mantener niveles altos de pH gástrico tanto durante el día como en la noche son sumamente alentadores para su uso en la práctica clínica con el propósito de obtener mejores resultados en enfermedades esófago-gastroduodenales, como la ERGE refractaria a los IBP usuales, y en un alivio sintomático y curación más rápida de la enfermedad ulcerosa péptica.

La tolerabilidad del tenatoprazol es excelente, en muy pocos casos se informaron efectos adversos menores como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, molestias digestivas, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, rinitis, broncoespasmo, bronquitis, conjuntivitis y alteraciones tendinosas.

Inhibidores de bomba de protones buffereados

Recientemente, Howden (2005) describió la asociación de un polvo para suspensión que asocia omeprazol 20 o 40 mg con 20 mEq (1 680 mg) de bicarbonato de sodio para reconstituir en 30-60 ml de agua. Esta forma farmacéutica produce una concentración más elevada que las formas convencionales y tiene además más rápida absorción del omeprazol que con las cápsulas intactas. Reduce la acidez intragástrica en un 78% dentro de los primeros 30 minutos de ingestión; y cuando es evaluada dentro de las 4 a 6 horas posdosis, la reducción es del 52% comparada con el 27% de reducción con las cápsulas convencionales de omeprazol.

Antagonistas de la bomba de ácido

La investigación en compuestos de la imidazopiridina (SCH28080) marca el desarrollo de una nueva clase de inhibidores de la bomba de protones que bloquean la secreción ácida vía inhibición competitiva del K de la bomba, pero su uso clínico hasta la actualidad se ve impedido por su hepatotoxicidad. Otros agentes de esta categoría están siendo desarrollados e incluyen el soraprazán, el revaprazán, el AZD0865 y el CS-526, que al actuar por esa vía bloquean la secreción ácida a través de un mecanismo reversible directo.

Los antagonistas de la bomba de ácido tienen una estructura química específica para su lugar de acción, la adherencia al ion potasio de la estructura de la bomba de protones. Si bien su actividad

fue propuesta hace alrededor de 15 años ninguno de sus compuestos ha tenido aún lugar en el mercado farmacéutico. Estas estructuras químicas producirían más rápida inhibición de la secreción de ácido que los inhibidores de la bomba de protones clásicos y esto se debería a la estabilidad inherente a las fórmulas químicas más flexibles.

Conclusión

Indudablemente, los IBP son fármacos muy útiles, eficaces y seguros en el tratamiento de las patologías ácido-pépticas, su eficacia en estas enfermedades es claramente superior a otras opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sachs G, Berglindh T, Rabon E, Stewart HB, Barcellona ML, Wallmark B, Saccomani G. Aspects of parietal cell biology: cells and vesicles. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 341:312-34.
2. Sachs G, Wallmark B. The gastric H⁺,K⁺-ATPase: the site of action of omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 166:3-11.
3. Rabon E, Cuppoletti J, Malinowska D, Smolka A, Helander HF, Mendlein J, Sachs G. Proton secretion by the gastric parietal cell. *J Exp Biol* 1983; 106:119-33.
4. Steinmetz PR, Andersen OS. Electrogenic proton transport in epithelial membranes. *J Membr Biol* 1982; 65(3):155-74.
5. Saccomani G, Chang HH, Mihas AA, Crago S, Sachs G. An acid transporting enzyme in human gastric mucosa. *J Clin Invest* 1979; 64(2):627-35.
6. Gustin MC, Goodman DB. Isolation of brush-border membrane from the rabbit descending colon epithelium. Partial characterization of a unique K⁺-activated ATPase. *J Biol Chem* 1981; 256(20):10651-6.
7. Wingo CS, Smolka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 1995; 269(1 Pt 2):F1-16.
8. DuBose TD Jr, Gitomer J, Codina J. H⁺,K⁺-ATPase. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(5):597-602.
9. Madsen KM, Tisher CC. Structure-function relationships in H⁺-secreting epithelia. *Fed Proc* 1985; 44(11):2704-9.
10. Sachs G, Spenny JG, Rehm WS. Gastric secretion. *Int Rev Physiol* 1977; 12:127-71.
11. Bass P. Gastric antisecretory and antiulcer agents. *Adv Drug Res* 1974; 8:205-334.
12. Lee YH, Phillips E, Sause HW. Anti-gastrin activities of 2-phenyl-2-(2-pyridyl) thioacetamide (SC-15396) and structurally-related compounds in experimental animals. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972; 195(2):402-10.
13. Ruwart MJ, Nezamis JE, Rush BD, Lancaster C, Davis JP, Nichols NM, Ochoa R. Timoprazole is a unique cytoprotective agent in the rat. *Digestion*. 1984; 30(1):33-40.
14. Tolman KG, Chandramouli J, Fang JC. Proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(6):1171-94.
15. Wittmann T, Rosztoczy A, Feher A, Jarmay K, Olah T, Szendrenyi V, Kiss I. Drug therapy of gastroesophageal reflux (a prospective controlled clinical trial) *Orv Hetil* 1998; 139(18):1077-81.
16. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20(3):153-67.
17. Corti RE. Inhibidores de la bomba de protones. *Avances en medicina Interna (II)*. Editorial Celcius, Buenos Aires, 1995.
18. Schepp W. Proton pump inhibitory therapy: then and now. *Yale J Biol Med* 1996; 69(2):175-86.
19. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32(1):15-47. Review. Erratum in: *Drugs* 1986; 32(5):preceding 383.
20. Adams MH, Ostrosky JD, Kirkwood CF. Therapeutic evaluation of omeprazole. *Clin Pharm* 1988; 7(10):725-45.
21. Cederberg C, Andersson T, Skanberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 166:33-40; discussion 41-2.
22. Oosterhuis B, Jonkman JH. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion* 1989; 44 Suppl 1:9-17.
23. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118(2 Suppl 1):S9-31.
24. Sachs G, Munson K, Hall K, Hersey SJ. Gastric H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase as a therapeutic target in peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1990; 35(12):1537-44.
25. Cederberg C, Andersson T, Skanberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 166:33-40; discussion 41-2.
26. Andersson T, Andren K, Cederberg C, Lagerstrom PO, Lundborg P, Skanberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29(5):557-63.
27. Barradell LB, Faulds D, McTavish D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1992; 44(2):225-50.
28. Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y, Hata T, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23(1):19-26.
29. Regardh CG, Andersson T, Lagerstrom PO, Lundborg P, Skanberg I. The pharmacokinetics of omeprazole in humans--a study of single intravenous and oral doses. *Ther Drug Monit* 1990; 12(2):163-72.
30. Andersson T, Cederberg C, Regardh CG, Skanberg I. Pharmacokinetics of various single intravenous and oral doses of omeprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39(2):195-7.
31. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51(3):460-82.
32. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Luhmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(1 Suppl):S7-16.
33. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002; 62(10):1503-38.
34. Thitiphuree S, Talley NJ. Esomeprazole, a new proton pump inhibitor: pharmacological characteristics and clinical efficacy. *Int J Clin Pract* 2000; 54(8):537-41.

35. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12):2616-20.
36. Wilder-Smith CH, Rohss K, Nilsson-Pieschl C, Junghard O, Nyman L. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Digestion* 2003; 68(4):184-8.
37. Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000; 22(11):1268-93.
38. Gremse DA. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(10):1663-70.
39. Der G. An overview of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26(5):182-90.
40. Mears JM, Kaplan B. Proton pump inhibitors: new drugs and indications. *Am Fam Physician* 1996; 53(1):285-92.
41. Freston JW. Clinical significance of hypergastrinaemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1:102-14.
42. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(23 Suppl 4):S11-7.
43. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1:55-63.
44. Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(5):716-20.
45. Mazzacca G, Sabbatini F. Inhibition of gastric acid secretion: advantages and risks in short and long-term treatment. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22 Suppl 1:11-2.
46. Nelis GF, Engelage AH, Samson G. Does long-term inhibition of gastric acid secretion with omeprazole lead to small intestinal bacterial overgrowth? *Neth J Med* 1994; 45(3):93-100.
47. Garnett WR, Prescott J. Coprescribing proton pump inhibitors with other medications. *Manag Care Interface* 2000; 13(9):71-6, 79.
48. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(4):295-309.
49. Classen M, Della Fave G. Management of acid-related diseases: focus on pantoprazole. Proceedings of the 1st International Symposium on Pantoprazole. Berlin, Germany, 1 May 1993. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 Suppl 1:1-70.
50. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(6):243-62.
51. Miehke S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laass M, Knoth H, Morgner A, Labenz J. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily--a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 15; 21(8):963-7.
52. Corti R, Améndola R, Menéndez G, Diwecj J, Schenone L, Soutric J, Caruso N. Acid-suppressing capacity of omeprazole 20 mg tablets vs pantoprazole 20 and 40 mg tablets. A pilot study in volunteers *Acta Gastroenterol Latinoam* 2003; 33(4):199-203.
53. Mulder CJ, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(11):1101-6.
54. Freston JW, Jackson RL, Huang B, Ballard ED 2nd. Lansoprazole for maintenance of remission of erosive oesophagitis. *Drugs* 2002; 62(8):1173-84.
55. Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, Porro GB; The Italian Rabeprazole Study Group. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease A randomised, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis* 2005; 37(10):741-50.
56. Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World J Gastroenterol* 2005; 11(20):3091-8.
57. Morozov SV, Tsodikova OM, Isakov VA, Tereshchenko SG, Gushchin AE, Shipulin GA. Esomeprasol and rabeprasol effects on esophageal acidification in patients with gastroesophageal reflux disease, intensively metabolizing inhibitors of proton pump. *Ter A rkh*; 77(2):21-5.
58. Mulder CJ, Westerveld BD, Smit JM, Oudkerk Pool M, Otten MH, Tan TG, Van Milligen de Wit AW, De Groot GH. Dutch omeprazole MUPS study group. A double-blind, randomized comparison of omeprazole Multiple Unit Pellet System (MUPS) 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(6):649-56.
59. Bardhan KD, Van Rensburg C. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(10):1585-91.
60. Frazzoni M, De Micheli E, Grisendi A, Savarino V. Effective intra-oesophageal acid suppression in patients with gastro-oesophageal reflux disease: lansoprazole vs. pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2):235-41.
61. Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H, Geyer P, Martens E. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(1):49-52.
62. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG; Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):656-65.
63. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(10):1249-58.
64. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Rohss K. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(7):86 1-7.
65. Richter JE. Medical management of patients with esophageal or supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:179S-187S.
66. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucner E, Eklund S. Expo Study Investigators. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(6):739-46.
67. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4):455-63.
68. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, Skammer W, Levine JG. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3):575-83.
69. Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal

- reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(8):531-9. Epub 2004 Sep 2.
70. Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(20):3112-7.
71. Morozov SV, Tsodikova OM, Isakov VA, Tereshchenko SG, Gushchin AE, Shipulin GA. Esomeprazole and rabeprazole effects on esophageal acidification in patients with gastroesophageal reflux disease, intensively metabolizing inhibitors of proton pump. *Ter Arkh* 2005; 77(2):21-5.
72. Kaspari S, Kupcinskas L, Heinze H, Berghofer P. Pantoprazole 20 mg on demand is effective in the long-term management of patients with mild gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(9):935-41.
73. Dobrilla G, Piazzoli L, Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial. *Clin Ther* 1999; 21(8):1321-32.
74. Witzel L, Gutz H, Huttemann W, Schepp W. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1):19-24.
75. Beker JA, Bianchi Porro G, Bigard MA, Delle Fave G, Devis G, Gouerou H, Maier C. Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(5):407-10.
76. Rehner M, Rohner HG, Schepp W. Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration--a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(4):411-6.
77. Schepp W, Rehner M, Witzel L. A review of treatment of duodenal and gastric ulcers--pantoprazole vs. omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 Suppl 1:53-7.
78. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer--a European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(8):789-95.
79. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(5):467-75. Erratum in: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(2):192.
80. Sontag SJ, Kogut DG, Fleischmann R, Campbell DR, Richter J, Robinson M, McFarland M, Sabesin S, Lehman GA, Castell D. Lansoprazole heals erosive reflux esophagitis resistant to histamine H2-receptor antagonist therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 429-37.
81. Bardhan KD, Hawkey CJ, Long RG, Morgan AG, Wormsley KG, Moules IK, Brocklebank D. Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux oesophagitis. UK Lansoprazole Clinical Research Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(2):145-51.
82. Umeda N, Miki K, Hoshino E. Lansoprazole versus famotidine in symptomatic reflux esophagitis: a randomized, multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 Suppl 1:S17-23.
83. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; 23(7):998-1017.
84. Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1):25-31.
85. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2005; 59(6):655-64.
86. Arber N, Avni Y, Eliakim R, Swissa A, Melzer E, Rachmilewitz D, Konikoff F. A multicenter, double-blind, randomized controlled study of omeprazole versus ranitidine in the treatment of duodenal ulcer in Israel. *Isr J Med Sci* 1994; 30(10):757-61.
87. Schepp W, Classen M. Pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. A multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(6):511-4.
88. Hotz J, Plein K, Schonekas H, Rose K. Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(2):111-5.
89. Breiter JR, Riff D, Humphries TJ. Rabeprazole is superior to ranitidine in the management of active duodenal ulcer disease: results of a double-blind, randomized North American study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):936-42.
90. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1455-61.
91. Bardhan KD, Crowe J, Thompson RP, Trewby PN, Keeling PN, Weir D, Crouch SL. Lansoprazole is superior to ranitidine as maintenance treatment for the prevention of duodenal ulcer relapse. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(6):827-32.
92. Michel P, Duhamel C, Bazin B, Raoul JL, Person B, Bigard MA, Legoux JL, Sallerin V, Colin R. Lansoprazole versus ranitidine in the prevention of early recurrences of digestive hemorrhages from gastroduodenal ulcers. Randomized double-blind multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18(12):1102-5.
93. 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(7):917-26.
94. Shin JM, Cho YM, Sachs G: chemistry of covalent inhibition of the gastric H/K ATPase by proton pump inhibitors. *Journal of the American Chemical Society* 2004; 126:7800-7811.
95. Kakinoki B, Ono C, Yamazaki N, Chikamatsu N, Wakatsuki D, Uchiyama K, Morinaka Y. General pharmacological properties of the new proton pump inhibitor (+/-)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyrid-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21(3):179-87.
96. Uchiyama K, Wakatsuki D, Kakinoki B, Takeuchi Y, Araki T, Morinaka Y. The long-lasting effect of TU-199, a novel H+, K(+)-ATPase inhibitor, on gastric acid secretion in dogs. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(4):457-64.
97. Uchiyama K, Wakatsuki D, Kakinoki B, Takeuchi Y, Araki T, Morinaka Y. Effects of TU-199, a novel H+, K(+)-ATPase inhibitor, on gastric acid secretion and gastroduodenal ulcers in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21(2):115-22.
98. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, Taccon A, Fiorentini P, Homerin M. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(6):655-62.
99. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, Taccon A, Fiorentini P, Homerin M. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(6):655-62.
100. Hunt RH, Armstrong D, James C, Chowdhury SK, Yuan Y, Fiorentini P, Taccon A, Cohen P. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: Comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(9):1949-56.

101. Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Bruley des Varannes S, Vavasseur F, Taccoen A, Fiorentini P, Homerin M. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg on intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5):575-82.

Trabajos Distinguidos, Serie Gastroenterología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada