



ORIGINAL

Efectos hemodinámicos del omeprazol por vía intravenosa en niños en estado crítico

M.J. Solana, J. López-Herce*, M. Botrán, J. Urbano, J. del Castillo y B. Garrido

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 8 de marzo de 2012; aceptado el 4 de junio de 2012

Disponible en Internet el 19 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Niños en estado crítico;
Omeprazol;
Profilaxis de hemorragia digestiva;
Alteraciones hemodinámicas

Resumen

Introducción: Los pacientes críticos frecuentemente presentan inestabilidad hemodinámica que puede verse empeorada por la administración de algunos fármacos. El omeprazol es un fármaco muy empleado en la profilaxis de la hemorragia digestiva en estos pacientes, pero se desconocen sus efectos cardiovasculares. El objetivo fue estudiar los cambios hemodinámicos producidos por la administración de omeprazol por vía intravenosa en niños críticos y analizar si existen diferencias entre 2 dosis diferentes de omeprazol.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional aleatorizado, que incluyó niños críticos entre un mes y 14 años de edad, que precisaban profilaxis de hemorragia digestiva. La muestra aleatoria fue de 37 pacientes de los cuales, 19 recibieron omeprazol por vía intravenosa 0,5 mg/kg cada 12 h y 18 omeprazol por vía intravenosa 1 mg/kg cada 12 h. La dosis correspondiente se administró en 20 min mediante bomba de infusión continua. Se recogieron la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, media y diastólica, presión venosa central y el electrocardiograma basal, a los 15, 30, 60 y 120 min de la infusión.

Resultados: La edad media fue de $27,7 \pm 33,3$ meses. Todos los pacientes recibieron dopamina y 14, adrenalina. No se produjeron modificaciones significativas en ninguna de las variables estudiadas. Ningún paciente precisó modificación del tratamiento inotrópico. No se objetivaron diferencias entre las 2 dosis de omeprazol.

Conclusiones: El omeprazol por vía intravenosa es un fármaco hemodinámicamente seguro en niños críticos, a cualquiera de las 2 dosis utilizadas.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Critically ill children;
Omeprazole;

Hemodynamic effects of intravenous omeprazole in critically ill children

Abstract

Introduction: Critical patients usually have hemodynamic disturbances which may become worse by the administration of some drugs. Omeprazole is a drug used in the prophylaxis of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pielvi@hotmail.com (J. López-Herce).

Gastrointestinal
bleeding prophylaxis;
Hemodynamic
disturbances

the gastrointestinal bleeding in these patients, but its cardiovascular effects are unknown. The objective was to study the hemodynamic changes produced by intravenous omeprazole in critically ill children and to find out if there are differences between two different doses of omeprazole.

Material and methods: A randomized prospective observational study was performed on 37 critically ill children aged from 1 month to 14 years of age who required prophylaxis for gastrointestinal bleeding. Of these, 19 received intravenous omeprazole 0.5 mg/kg every 12 hours, and 18 received intravenous omeprazole 1 mg/kg every 12 hours. Intravenous omeprazole was administered in 20 minutes by continuous infusion pump. Heart rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure, central venous pressure and ECG were recorded at baseline, and at 15, 30, 60 and 120 minutes of the infusion.

Results: There were no significant changes in the electrocardiogram, heart rate, blood pressure and central venous pressure. No patients required inotropic therapy modification. There were no differences between the two doses of omeprazole.

Conclusions: Intravenous omeprazole administration of 0.5 mg/kg and 1 mg/kg is a hemodynamically safe drug in critically ill children.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes críticos presentan un riesgo aumentado de hemorragia digestiva debida a lesión aguda de la mucosa gástrica (LAMG)¹⁻³. La LAMG está producida generalmente por una suma de factores, que incluyen la presencia de ácido gástrico, la disminución del flujo sanguíneo y la alteración de la barrera de moco y bicarbonato^{4,5}. El riesgo de hemorragia digestiva (HD) es mayor cuanto mayor es la gravedad del paciente y mayor número de factores de riesgo estén presentes⁶.

Los bloqueantes H₂ y los inhibidores de la bomba ATPasa son los fármacos más utilizados para la profilaxis de la HD en los pacientes críticos adultos y niños⁷⁻⁹. Los antiácidos y el sucralfato son utilizados con menor frecuencia⁹.

Múltiples estudios han comparado la eficacia y los efectos secundarios de los fármacos utilizados para la profilaxis de la HD en el paciente crítico^{7,10,11}. Ya que la eficacia de los bloqueantes H₂ y los inhibidores de la ATPasa es similar, la decisión de utilizar uno u otro tipo de fármaco podría ser tomada de acuerdo con su perfil de seguridad.

Los pacientes críticos frecuentemente presentan inestabilidad hemodinámica, que puede verse empeorada por la administración de algunos fármacos. La administración de bloqueantes H₂ puede producir hipotensión, sobre todo si su administración es rápida¹². No existen estudios que hayan analizado los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en este tipo de pacientes.

El objetivo de este trabajo fue estudiar los cambios hemodinámicos producidos por la administración de omeprazol por vía intravenosa en niños críticos y analizar si existen diferencias entre 2 dosis diferentes de omeprazol.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a los niños entre un mes y 14 años de edad ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) que

precisaban profilaxis de HD. El protocolo fue aceptado por el comité ético del hospital y los pacientes fueron incluidos en el estudio tras obtenerse el consentimiento informado escrito de los padres o tutores. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatorizada mediante la utilización de una tabla de aleatorización en uno de los 2 grupos terapéuticos. El grupo A incluyó a 19 pacientes, a los que se administró omeprazol por vía intravenosa, 0,5 mg/kg cada 12 h (dosis máxima 40 mg/dosis). El grupo B incluyó a 18 pacientes, a los que se administró omeprazol por vía intravenosa 1 mg/kg cada 12 h (dosis máxima 40 mg/dosis).

En todos los casos, la infusión del omeprazol se preparó diluyendo el vial de 40 mg de omeprazol en 100 ml de suero fisiológico. La dosis se administró en 20 min mediante bomba de infusión continua para evitar efectos debidos a la forma de infundir el fármaco.

La repercusión hemodinámica del omeprazol se realizó analizando la evolución de las variables de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, media y diastólica, presión venosa central y registro del electrocardiograma de forma basal, y a los 15, 30, 60 y 120 min de la infusión. La frecuencia cardiaca se monitorizó mediante electrocardiograma continuo y la presión venosa central y presión arterial, mediante monitorización invasiva. Se realizó un análisis comparativo entre las 2 dosis de omeprazol. El análisis estadístico se realizó mediante un modelo ANOVA de medidas repetidas. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se estudió a 37 niños, 14 niñas y 23 niños. La edad media \pm DE fue de $27,7 \pm 33,3$ meses (rango 1-84 meses). El 97,2% ingresó en la UCIP en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Los 37 pacientes recibieron tratamiento con dopamina (dosis media $7,3 \pm 2,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; rango 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y 14 con adrenalina (dosis media $0,22 \pm 0,15$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; rango 0,09-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Tras la administración de omeprazol no se produjeron modificaciones significativas en el electrocardiograma, la

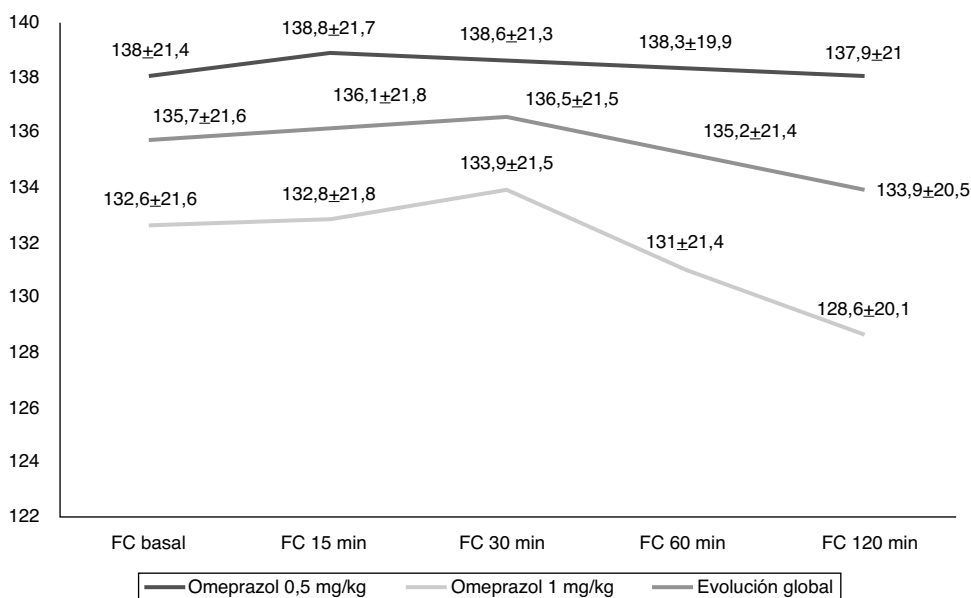


Figura 1 Evolución de la frecuencia cardiaca global y según la dosis de omeprazol. No existieron cambios significativos en la evolución global ($p=0,234$). No existieron diferencias significativas entre las 2 dosis empleadas ($p=0,59$). FC basal: frecuencia cardiaca basal; FC 15 min: frecuencia cardiaca 15 min; FC 30 min: frecuencia cardiaca 30 min; FC 60 min: frecuencia cardiaca 60 min; FC 120 min: frecuencia cardiaca 120 min.

frecuencia cardiaca (fig. 1), la presión arterial (fig. 2) ni de la presión venosa central (fig. 3) en los 120 min de evolución de forma global ni al analizar las 2 dosis de omeprazol por separado (tabla 1).

Ninguno de los pacientes precisó modificación del tratamiento inotrópico como consecuencia de la administración del omeprazol.

Discusión

Los IBP como el omeprazol son compuestos benzimidazólicos que inhiben de forma selectiva e irreversible la ATPasa intercambiadora de K^+/H^+ mediante la formación de puentes disulfuro entre el fármaco y los residuos de cisteína de la subunidad alfa de la ATPasa. El omeprazol se administra

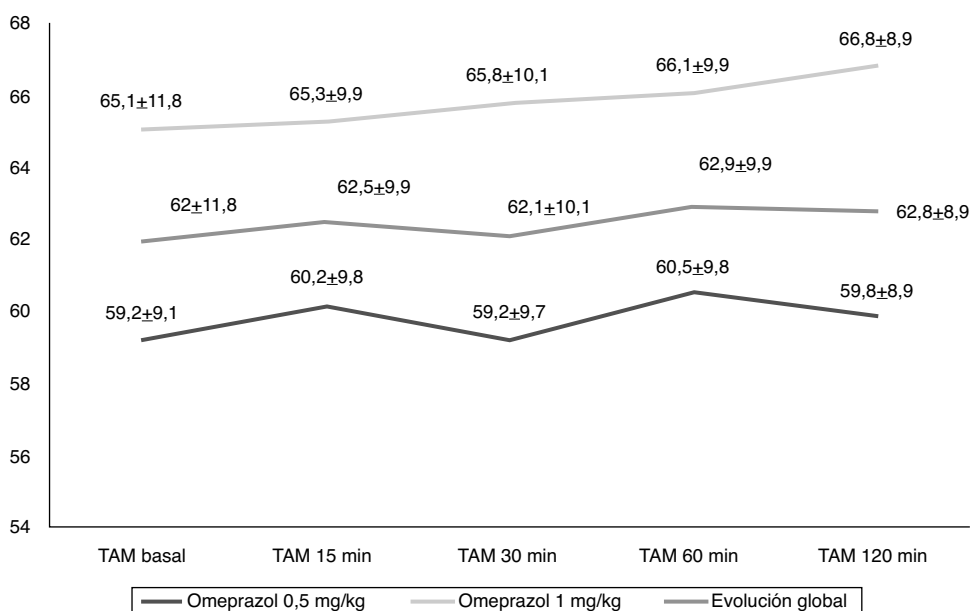


Figura 2 Evolución de la presión arterial global y según la dosis de omeprazol. No existieron cambios significativos de forma global ($p=0,89$). No existieron diferencias significativas entre las 2 dosis empleadas ($p=0,66$). PAM basal: presión arterial media basal; PAM 15 min: presión arterial media 15 min; PAM 30 min: presión arterial media 30 min; PAM 60 min: presión arterial media 60 min; PAM 120 min: presión arterial media 120 min.

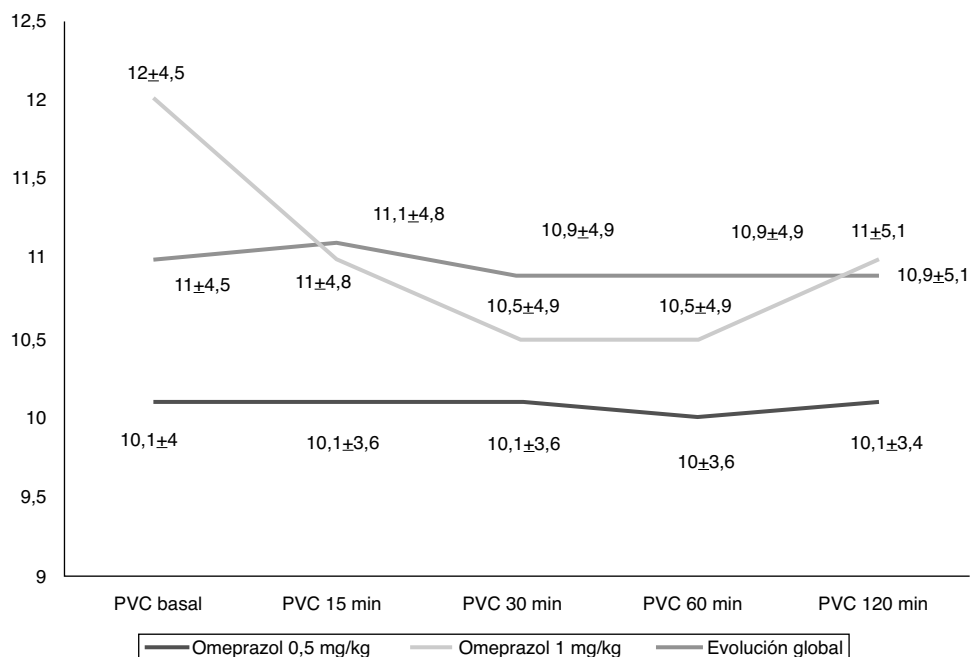


Figura 3 Evolución de la presión venosa central global y según la dosis de omeprazol. No existieron cambios significativos de forma global ($p=0,35$). No existieron diferencias significativas entre las dos dosis empleadas ($p=0,25$). PVC basal: presión venosa central basal; PVC 15 min: presión venosa central 15 min; PVC 30 min: presión venosa central 30 min; PVC 60 min: presión venosa central 60 min; PVC 120 min: presión venosa central 120 min.

Tabla 1 Evolución variables hemodinámicas y dosis de omeprazol

	Omeprazol 0,5 mg/kg/dosis	Omeprazol 1 mg/kg/dosis
FC basal	138 ± 21,4 (102-190)	132,6 ± 21,6 (85-193)
PAS basal	84 ± 12,8 (55-127)	88 ± 14,6 (58-120)
PAD basal	48 ± 8,2 (32-75)	53 ± 8,9 (34-83)
PAM basal	59 ± 9,1 (40-98)	66 ± 11,8 (33-97)
PVC basal	10 ± 4 (3-22)	12 ± 4,5 (4-24)
FC 15 min	138,8 ± 21,7 (96-191)	132,8 ± 21,8 (86-193)
PAS 15 min	84 ± 12,8 (54-116)	87 ± 14,2 (70-121)
PAD 15 min	47 ± 7,9 (30-64)	53 ± 55,8 (36-66)
PAM 15 min	59 ± 9,7 (39-87)	65 ± 9,9 (43-84)
PVC 15 min	10 ± 3,6 (5-22)	11 ± 4,8 (4-24)
FC 30 min	138,6 ± 21,3 (100-189)	133,9 ± 21,5 (84-194)
PAS 30 min	84 ± 13,2(57-121)	88 ± 14,7 (62-125)
PAD 30 min	46 ± 7,9 (31-66)	53 ± 8,8 (36-73)
PAM 30 min	58 ± 9,7 (40-90)	64 ± 10,1 (44-86)
PVC 30 min	9 ± 3,6 (4-22)	10 ± 4,9 (5-24)
FC 60 min	138,3 ± 19,9 (103-187)	131 ± 21,4 (80-194)
PAS 60 min	85 ± 13,3 (63-118)	88 ± 13,8 (70-110)
PAD 60 min	46 ± 7,9 (34-67)	53 ± 7,6 (39-70)
PAM 60 min	60 ± 9,7 (43-85)	64 ± 9,9 (47-84)
PVC 60 min	10 ± 3,6 (2-21)	10 ± 4,9 (4-24)
FC 120 min	137,9 ± 21 (96-188)	128,6 ± 20,1 (88-195)
PAS 120 min	84 ± 12,3 (58-115)	90 ± 13,8 (72-137)
PAD 120 min	46 ± 7,1 (34-66)	52 ± 8,8 (41-75)
PAM 120 min	60 ± 8,9 (43-87)	66 ± 8,9 (50-82)
PVC 120 min	9 ± 7,4 (2-23)	11 ± 5,1 (3-22)

FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PVC: presión venosa central; min: minutos.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar (rango).

en forma de prodroga que requiere un medio ácido para su activación. La inhibición de la bomba de protones depende no solo del pH del medio, sino también de la concentración de omeprazol.

La bomba ATPasa intercambiadora de K^+/H^+ situada a nivel gástrico es responsable de la absorción de K^+ y la secreción de H^+ activa en contra del gradiente electroquímico. La función principal es la acidificación del contenido gástrico^{13,14}.

Sin embargo, estudios experimentales realizados en ratas han permitido, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, inmunocitoquímica y Western blot, aislar la ATPasa K^+/H^+ en los miocitos de este roedor¹⁵. Otros estudios han demostrado también su expresión en cobayas, en el músculo liso de los vasos de animales de experimentación¹⁶ y en el músculo de la vía aérea de humanos¹⁷.

Algunos estudios experimentales han analizado los efectos hemodinámicos de los inhibidores de la bomba ATPasa. Estudios realizados en cobayas y ratas han demostrado la sensibilidad de la bomba de protones cardiaca al omeprazol^{18,19}.

Yenisehirlı et al.²⁰ valoraron el efecto de algunos de los IBP, como el omeprazol, sobre el músculo liso auricular de ratas, encontrando que los IBP tenían un efecto inotrópico positivo, cronotrópico negativo y antiarritmogénico. Sin embargo, la concentración requerida para lograr estos efectos era muy superior a la que se necesitaba para inhibir la ATPasa gástrica, probablemente porque su expresión a nivel cardiaco es mucho menor que a nivel gástrico y porque el pH del medio es relativamente básico.

Parece que la ATPasa K^+/H^+ desempeña cierto papel en las propiedades fisiológicas del músculo cardiaco, pudiendo intervenir en procesos patológicos como el fallo cardiaco.

A nivel vascular, el omeprazol ha demostrado de forma experimental capacidad para inducir relajación del anillo aórtico en ratas²¹ y de arterias aisladas humanas previamente contraídas por agentes agonistas²². Esta enzima ayuda a mantener el gradiente de K^+ y el pH intracelular en las células de la pared muscular de los vasos²². Los efectos producidos a este nivel son debidos a la regulación del calcio intracelular más que a la inhibición de ATPasa K^+/H^+ y, al igual que ocurre a nivel cardiaco, requieren dosis muy superiores a las necesarias para suprimir la secreción ácida gástrica²².

Al contrario de los efectos observados a nivel experimental, nuestro estudio no mostró variaciones significativas sobre la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la presión venosa central o el electrocardiograma. Estos datos son similares a los publicados por otros autores sobre ratas anestesiadas²³. Las diferencias entre los estudios in vivo y los estudios in vitro pueden ser debidas a que in vivo la concentración plasmática del omeprazol disminuye rápidamente por el efecto de la distribución del compartimento vascular al periférico, la unión a proteínas, el metabolismo y la excreción²³, y la pequeña concentración activa que queda no es suficiente para provocar efectos cardiovasculares.

Nuestro estudio no encontró diferencias entre las 2 dosis utilizadas, por lo que ambas son igualmente seguras desde el punto de vista cardiovascular.

Concluimos que el omeprazol, a cualquiera de las 2 dosis utilizadas, es un fármaco hemodinámicamente seguro en niños críticos. Esta puede ser una ventaja sobre los fármacos

bloqueantes H_2 , como la ranitidina, en los niños críticamente enfermos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kuusela AL, Ruuska T, Karikoski R, Laippala P, Ikonen RS, Janas MJ, et al. A randomized, controlled study of prophylactic ranitidine in preventing stress-induced gastric mucosal lesions in neonatal intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1997;25:346-51.
2. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:124-32.
3. Lin P, Chang C, Hsu P, Tseng P, Huang Y. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38:1197-205.
4. Kivilaakso E, Silen W. Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury. *N Engl J Med*. 1979;301:364-9.
5. Allen A, Hutton DA, Leonard AJ, Pearson JP. The role of mucus in the protection of gastroduodenal mucosa. *Scan J Gastroenterol*. 1986;21:71-7.
6. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30:362-4.
7. López-Herce Dorao P, Elola P, Delgado MA, Ruza F, Madero R. Frequency and prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill children: a prospective study comparing the efficacy of almagate, ranitidine, and sucralfato. The Gastrointestinal Hemorrhage Study Group. *Crit Care Med*. 1992;20:1082-9.
8. Amaral MC, Favas C, Alves JD, Riso N, Riscado MV. Stress-related mucosal disease: incidence of bleeding and the role of omeprazole in its prophylaxis. *Eur J Intern Med*. 2010;21:386-8.
9. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*. 2004;26:197-213.
10. Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK, Srivastava M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfato in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2005;239:5-10.
11. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med*. 2002;30:351-5.
12. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*. 1997;54:581-96.
13. Gibbons TE, Gold B. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Pediatr Drugs*. 2003;5:25-40.
14. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+ , K^+ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:277-302.
15. Beisvag V, Falck G, Loennechen JP, Qvigstad G, Jynge P, Skomedal T, et al. Identification and regulation of the gastric H^+/K^+ ATPase in the rat heart. *Acta Physiol Scand*. 2003;179:251-62.
16. McCabe RD, Young DB. Evidence of a $K^+(+)-H^+(+)-ATPase$ in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1992;262:1955-8.

17. Rhoden KJ, Tallini G, Douglas JS. H⁺-K⁺ ATPase inhibitors cause relaxation of guinea pig and human airway smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:897-903.
18. Nagashima R, Tsuda Y, Maruyama T, Kanaya S, Fujino T, Niho Y. Possible evidence for transmembrane K⁽⁺⁾-H⁺ exchange system in guinea pig myocardium. *Jpn Heart J.* 1999;40:351-64.
19. Zinchuk VS, Kobayashi T, Garcia del Saz E, Seguchi H. Biochemical properties and cytochemical localization of ouabain-insensitive, potassium-dependent p-nitrophenylphosphatase activity in rat atrial myocytes. *J Histochem Cytochem.* 1997;45:177-87.
20. Yenisehirli A, Onur R. Positive inotropic and negative chronotropic effects of proton pump inhibitors in isolated rat atrium. *Eur J Pharmacol.* 2005;519:259-66.
21. Kelicen P, Pekiner C, Sarioğlu Y, Uma S. Omeprazole-induced relaxation in rat aorta is partly dependent on endothelium. *Pharmacol Res.* 2002;46:321-3.
22. Naseri E, Yenisehirli A. Proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole induce relaxation of isolated human arteries. *Eur J Pharmacol.* 2006;531:226-31.
23. Yenisehirli A, Naseri E. Omeprazole, lansoprazole and pantoprazole had no effect on blood pressure and electrocardiogram of anesthetized rat. *Pharmacol Res.* 2008;58:65-71.