

## Serie de la fisiología a la clínica

# Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones

## Gastric secretion and proton pump inhibitors

Alfredo Cienfuegos, MD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Internista, Gastroenterólogo. Centro médico Imbanaco, Cali, Colombia.

Fecha recibido: 26-02-10  
Fecha aceptado: 02-03-10

### Resumen

La función principal del estómago es de tipo secretoria y digestiva a través del almacenamiento, procesamiento y vaciamiento al intestino de los alimentos ingeridos. La secreción gástrica requiere de una compleja red de interacciones neurales, endocrinas, autocrinas y paracrinas que funcionan como un todo, para lograr un delicado equilibrio fisiológico que permita la digestión y absorción de nutrientes. A su vez, el uso cada vez más difundido y en forma libre de inhibidores de secreción gástrica como los inhibidores de bomba de protones requiere un adecuado conocimiento de la fisiología de la secreción gástrica y de los mecanismos de inhibición de la misma para un uso racional en la práctica clínica diaria.

### Palabras clave

Fisiología, secreción gástrica, inhibidores de bomba de protones.

### Summary

The principal function of the stomach is secretory and digestion thanks to the capacity of store, process and empties of food to the bowel. The acid secretion needs of complex neural functions, endocrines, autocrine and paracrine that act like a whole. The use of proton pump inhibitors is every day more frequent and over the counter, and requires the knowledge of the normal gastric physiology and the mechanism of inhibition for a rational use in clinical practice.

### Key words

Physiology, gastric secretion, protons pump inhibitors.

El estómago es el reservorio muscular en el cual ingresan los alimentos al ser deglutidos y que permite la ingesta más rápida de lo que pueden ser ingeridos y adsorbidos. El jugo gástrico con bajas tasas de secreción (en estado basal de ayuno) es esencialmente una solución de NaCl con pequeñas cantidades de  $H^+$  y  $K^+$  (es decir un ultrafiltrado de plasma). Durante la ingesta de alimentos la concentración de  $H^+$  aumenta sustancialmente y disminuye la de  $Na^+$  en proporciones equivalentes y se llegan a producir hasta 2 litros de HCl por día con pH tan bajo como 1, lo que representa hasta 2,5 millones de veces el pH sanguíneo (1).

### Componentes del jugo gástrico

La secreción gástrica se considera la primera fase significativa de la digestión (las enzimas salivares son de limitada capacidad) al exponer a los alimentos a un pH bajo y al contacto con la pepsina lo que disocia las fibras de colágeno y la desnaturalización (proteólisis) de las proteínas presentes en la matriz celular. Esto, incorporado a la acción de mezcla del estómago permite el fraccionamiento de los alimentos en partículas más pequeñas.

El jugo gástrico a su vez contribuye a esterilizar los alimentos y es crítica para la absorción de vitamina B12 (cobalamina) y de hierro (2).

## COMPONENTES DEL JUGO GÁSTRICO

- Hcl
- Célula parietal
- Hidrólisis de proteínas
- Esterilización
  
- Factor intrínscico
- Célula parietal
- Absorción de vitamina B12
  
- Pepsinógeno
- Célula principal
- Proteólisis
  
- HCO<sub>3</sub> (Moco)
- Célula epitelial
- Gastroprotección
  
- Factores trefoil
- Célula epitelial
- Gastroprotección
  
- Histamina
- Célula enterocromafín
- Regulación secreción ácida
  
- Gastrina
- Célula G
- Regulación secreción ácida
  
- Somatostatina
  
- Célula D
- Regulación secreción ácida

La pepsina es secretada por exocitosis desde las células principales como un precursor inactivo el pepsinógeno, el cual se fragmenta autocatalíticamente por el pH bajo para producir pepsinógeno activo. Su función primordial radica en realizar la digestión de la proteína ingerida especialmente aminoácidos. Elevaciones de pH por encima de 4 inactivan su funcionamiento. De esto se desprende que se requieren alcanzar estos niveles de pH como mínimo para la lograr la cicatrización de las enfermedades ácido-pépticas.

La gastrina es producida por las células G ubicadas en el antro y es la mayor reguladora de la secreción de ácido

en respuesta al ingreso de alimento al estómago especialmente de tipo proteico. La gastrina estimula la producción de ácido por dos mecanismos: Estimulación directa de la célula parietal a través de la liberación de histamina y por acción trófica directa sobre la célula parietal. Su accionar se realiza por estimulación de receptores de colecistoquinina CCK 2 presentes en la célula parietal y en las células enterocromafines (3).

La histamina es el mayor estimulador paracrino de ácido gástrico. Se encuentra en los mastocitos gástricos (los cuales no tienen importancia fisiológica en la secreción gástrica) y primordialmente en las células enterocromafines ubicadas en la mucosa oxíntica en proximidad directa con la célula parietal. La gastrina es el principal estímulo para la liberación de histamina y esta a su vez es el principal agente de la secreción de ácido mediado por receptores H2.

La somatostatina liberada desde las células D, las cuales se encuentran dispersas en toda la mucosa gástrica, es un potente inhibidor de la secreción gástrica que ejerce su efecto por inhibición de la liberación de histamina. Su secreción se incrementa con la presencia de ácido y en forma directamente proporcional por los niveles de gastrina.

El factor intrínscico en una proteína de 45 KDa relativamente especializada y resistente al ácido producida por exocitosis en la célula parietal y que se fija a la vitamina B12 para permitir su posterior absorción en intestino delgado.

El moco gástrico es vertido hacia los pits glandulares por las células epiteliales superficiales de la mucosa oxíntica. Se reconocen dos tipos de moco gástrico: visible y soluble.

El moco visible está constituido por mucinas (glicoproteínas) que forman un recubrimiento gelatinoso con una alta concentración de bicarbonato que protege el epitelio gástrico del ácido y de la pepsina. Las moléculas de mucina se entrelazan entre sí por puentes disulfuro y junto con los oligosacáridos que poseen le confieren una consistencia altamente viscosa que se expande fácilmente al hidratarse.

El moco soluble contiene también mucinas pero sin enlaces disulfuro lo que le confiere una consistencia menos viscosa y permite la lubricación del bolo alimentario y facilita su mezcla.

La estabilidad de la mucosa se incrementa por la presencia de péptidos pequeños conocidos como factor trefoil, que se producen en el cuello de la célula parietal por células epiteliales productoras de moco en íntima asociación con la producción de mucinas (5). Sus funciones documentadas incluyen: Inhibición de la apoptosis, promoción de la migración celular en respuesta al injuria diaria con lo cual promueve la reparación celular, inhibición de la inflamación, aumentos en la función de barrera del moco por mecanismos aún no dilucidados fisiológicamente.

## CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

La regulación de la secreción gástrica es un verdadero paradigma de funcionamiento gastrointestinal como un todo y depende de un intrincado balance de quimiotransmisores con acciones excitatorias e inhibitorias en forma simultánea. Estas funciones se realizan por vía neural, endocrina, autocrina y paracrina (4).

Clásicamente, la secreción gástrica se divide en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal.

*Fase cefálica:* Aun antes de que la comida sea ingerida, el estómago es preparado para recibir el bolo alimenticio a través de centros cerebrales que responden a estímulos visuales, olores, sabores e incluso pensamientos relacionados con comida. Por vía vagal se activan neuronas entéricas que liberan acetil colina (actúa directamente sobre la célula parietal y la célula enterocromafín) y péptido liberador de gastrina GRP (en la vecindad de las células G libera gastrina que por vía sanguínea activa células parietales y principales).

*Fase gástrica:* Fase cuantitativamente más importante. La presencia de alimento en el lumen gástrico estimula receptores químicos y mecánicos. Es así como los aminoácidos y péptidos de cadena corta son capaces de estimular la liberación de gastrina a partir de las células G. La distensión gástrica dispara receptores que inician por vía neural refleja la liberación de acetil colina o GRP.

*Fase intestinal:* Esta fase aporta solo una pequeña porción de secreción gástrica de ácido ante la presencia de alimento en el intestino. Sus mediadores son aún controversiales, entre los que se encuentra el neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina CGRP el cual actúa sobre las células D para inducir la liberación de somatostatina. Esta fase no se encuentra del todo entendida y se piensa que puede servir para esterilizar cualquier remanente alimenticio gástrico y prepararlo para el siguiente alimento.

## SECRECIÓN DE ÁCIDO

El estómago humano posee aproximadamente un billón de células parietales que secretan 0,16 M de HCl. La célula parietal es altamente especializada en su funcionamiento, y tiene, tal vez, el proceso energético más costoso y de mayor transporte iónico del organismo humano. Posee en su membrana basolateral receptores para histamina, gastrina y acetil colina.

En estado basal contiene estructuras de membranas especializadas conocidas como túbulo vesículas, e igualmente presenta invaginaciones de la membrana apical a manera de sacos ciegos conocidos como canalículos secretorios. Cuando la célula es estimulada los canalículos se fusionan con la membrana apical. Las túbulo-vesículas a su vez coalescen con los canalículos con lo que se logra un aumento

del área de membrana glandular apical en contacto con el lumen gástrico de hasta 10 veces el tamaño comparado con su estado basal. En reposo, las túbulo-vesículas son el sitio de almacenamiento de la mayoría de las moléculas de H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa (bombas de protones). Al activarse la célula, estas bombas se trasladan al lumen gástrico donde realizan el intercambio de H<sup>+</sup> por K<sup>+</sup>. Concomitante con la activación de la bomba de protones se activan canales de Cl<sup>-</sup> que acompañan al H<sup>+</sup> eliminado y se descargan a través de la membrana basolateral de la célula parietal iones de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> para mantener en equilibrio el pH intracelular.

## INHIBIDORES DE BOMBAS DE PROTONES: IBP

Desde su introducción, a finales de la década de los 80, los inhibidores de bomba de protones IBP han mejorado dramáticamente el manejo de las enfermedades ácido pépticas (5).

Las piridinas protonables son bases débiles, parcialmente absorbibles, ya que el paso a través del medio ácido del estómago fragmenta su molécula. Los IBP disponibles comparten una estructura base similar con sustituciones de radicales químicos que los diferencia. El promedio de vida media de los IBP disponibles es de 90 minutos (14).

Tienen un PK de 4,0 para omeprazole y esomeprazole, 3,9 para lansoprazole y pantoprazole y de 5 para rabeprazole. Esta característica les permite acumularse selectivamente en el canalículo secretorio de la célula parietal. Es precisamente este medio ácido canalicular el que permite la conversión a su forma activa catiónica: sulfenamidas tiofílicas, las cuales se unen en forma covalente con el residuo de cisteína 813 (encargada del transporte de H<sup>+</sup>) (14) de la subunidad alfa de la enzima H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa, inhibiendo así la producción de ácido en forma irreversible. El pantoprazole tiene la capacidad adicional para unirse en forma covalente también al residuo de cisteína 822, sin que se halla comprobado que esto represente una diferencia clínicamente significativa.

No todas las bombas están activas en un mismo momento dado, de lo cual se desprende el hecho de que una sola dosis de IBP inhiba solo el 70% de las bombas activas (14). La habilidad para secretar nuevamente ácido se restaura con la generación de nuevas bombas de protones presentes en las túbulo-vesículas cuando estas sufran conversión a bombas activas en la superficie del canalículo. Por su demora en alcanzar inhibición óptima de ácido, el uso clínico de dos dosis diarias por los tres primeros días es de utilidad para alcanzar una más rápida inhibición (16). De igual manera, la toma ocasional de IBP no provee una adecuada inhibición de la producción de ácido ni produce una respuesta clínica satisfactoria en contraste con los antagonistas H<sub>2</sub> que tienen una más rápida acción (15).

Por el contrario, la recuperación total de la secreción ácida al suspender el IBP toma entre 48 y 96 horas en sujetos sanos.

Los IBP son los más potentes inhibidores de la producción de ácido y son más efectivos cuando la célula parietal es estimulada para producir ácido posprandial ya que la cantidad de H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa presente en la célula parietal es mayor después del ayuno prolongado y por eso deben ser administrados antes de la primera comida del día.

A diferencia de los antagonistas H<sub>2</sub> no se observa tolerancia con los IBP probablemente porque bloquean la vía final común de la secreción ácida: la bomba H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa. El rebote de hipersecreción de ácido al suspender el medicamento ocurre tanto con antagonista H<sub>2</sub> como con los IBP. En estos últimos parece ser más frecuente en pacientes *Helicobacter Pylori* negativos. El mecanismo de rebote hipersecretor puede deberse a hipertrofia e hipersecreción de las células parietales y enterocromafines por hipergastrinemia. Este sería el mecanismo por el cual la tasa de pólipos fúndicos gástricos ha aumentado en los últimos 20 años (17). La hipergastrinemia también se ha asociado a un probable aumento en la posibilidad de displasia y adenocarcinoma en pacientes que tienen esófago de Barret, aunque se requieren estudios prospectivos que confirmen si la hipergastrinemia aumenta el riesgo de neoplasia en estos pacientes (18).

Los IBP son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P 450 siendo la más importante de ellas la CYP2C19 (10, 14). Mutaciones homocigotas en el gen de la CYP2C19 pueden encontrarse en el 5% de caucásicos y en el 15% de asiáticos, lo que permite niveles plasmáticos de IBP más altos (metabolizadores lentos), que se traduce en un mayor tiempo de inhibición de producción de ácido y mayores tasas de erradicación de *H. pylori*, pero con una mayor saturación de la isoenzima lo cual trae dificultades si hay ingesta concomitante de medicamentos que también se metabolizan en el citocromo P 450 (warfarina, clopidrogel) para el control de sus respectivos niveles terapéuticos. El pantoprazole posee el menor potencial de metabolismo a través del citocromo P450 y por lo tanto el menor riesgo teórico de interacción medicamentosa pues, en la práctica, dicha interacción se considera clínicamente irrelevante.

Los IBP presentan estructuras químicas y mecanismos de acción semejantes con diferencias en su PKa, biodisponibilidad y niveles plasmáticos. Las diferencias en su eficacia clínica entre los distintos IBP es pequeña, al igual que no son claras sus diferencias cuando se comparan en sus costos. Las dosis farmacológicamente equivalentes entre los distintos IBP tampoco han sido establecidas, lo que dificulta aún más su comparación. Se han reportado tasas de cicatrización de esofagitis más altas con esomeprazole

en algunos estudios pero son pequeñas y, especialmente, demostradas en esofagitis grado C y D (14).

Estudios de monitoría de pH intragástrico muestran que la administración de dosis divididas diarias antes del desayuno y de la cena es la forma más eficaz de optimizar el control del pH gástrico (8). Aun así, hasta el 45% de personas sanas tomando esomeprazole en dos dosis diarias pueden presentar fenómeno de escape o rebote nocturno (definido como la caída del pH por debajo de 4 al menos por una hora continua) (6-9). Durante este tiempo de caída del pH se pueden presentar episodios de reflujo en 15% de los pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico, en 50% de los pacientes con esófago de Barret y hasta 70% de los pacientes con escleroderma (8, 10, 14). El uso nocturno de antagonistas H<sub>2</sub> para manejo del escape nocturno se consideró inicialmente la solución a este fenómeno; (11) sin embargo, su uso regular genera taquifilaxia y solamente un 21 a 30% de los pacientes logra control de la supresión del ácido en forma sostenida (12). A pesar de estas cifras desalentadoras algunos autores consideran que su uso puede ser de utilidad en la práctica clínica. Si se sospecha tolerancia, el uso intermitente o a demanda de anti H<sub>2</sub> puede ser de utilidad (13).

Los IBP se consideran en general medicamentos muy seguros; sin embargo, en los últimos años se han reportado posibles asociaciones con aumento en el número de infecciones entéricas, déficit de absorción de Ca<sup>+</sup>, vitamina B12, de hierro, incidencia aumentada de infección por *Clostridium Dificcile*, y aumento en el riesgo de fractura de cadera y de neumonía adquirida en la comunidad.

Ha sido sugerido que para una adecuada absorción de calcio ingerido se requiere del medio ácido gástrico y del levemente ácido del duodeno proximal. Esta absorción alterada de calcio podría llevar a un estado de hiperparatiroidismo secundario en respuesta a niveles de calcio iónico disminuidos. Estos niveles altos de paratohormona activarían mecanismos compensatorios, siendo uno de ellos la reabsorción osteoclástica que con el tiempo puede llevar a disminución de la masa ósea y al aumento en el riesgo de fracturas. Si la producción gástrica de ácido es necesaria para la ionización del Ca y su subsecuente absorción, es de esperarse teóricamente que con el uso crónico de IBP se dé un aumento en el riesgo de fracturas. Sin embargo, no existen estudios bien diseñados que valoren el impacto de los IBP en la absorción de Ca<sup>+</sup>. De igual manera, los artículos existentes de aumento en el riesgo de fracturas no permiten dar recomendaciones para suspender tratamientos prolongados en dosis e indicaciones adecuadas. Se requieren estudios bien diseñados prospectivos que puedan medir el efecto de los IBP en el metabolismo y absorción de Ca<sup>+</sup> (19, 22).

La ingesta crónica de IBP también se ha asociado a un aumento de la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad sin comprobarse hasta ahora causalidad. En la práctica clínica se recomienda valorar riesgo beneficio en pacientes con alto riesgo de neumonía (pacientes ancianos con EPOC que toman crónicamente inmunosupresores o corticoides y que requieren uso frecuente de antibióticos) (20, 21).

En general, la sobreutilización de IBP es preocupante por sus posibles eventos adversos y el consenso para su uso indica que las dosis deben ser adecuadas por el tiempo requerido mientras se esperan estudios prospectivos que permitan dilucidar si los IBP intervienen o no en estos eventos (13).

## REFERENCIAS

1. Schubert ML. Gastric secretion. *Current Opin Gastroent* 2005; 21: 633-757.
2. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1998; 319: 1707.
3. Feldman M. Gastric secretion. En Feldman: Sleisenger and Fordtrans. *Gastrointestinal and liver disease*. WB Saunders company Philadelphia; 2006.
4. Del Valle J, Todisco A. Gastric secretion. En Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laines L, Owyang C, Powell DW, Eds. *Textbook of Gastroenterology 4th Edition*. Philadelphia: Lippincott William and Williams 2003. p. 266-307.
5. AS Giraud, C Jackson, TR Memheniott, LM Judd. Differentiation of the gastric mucosa IV: Role of trefoil peptides and I.L.-6 cytokine family signaling in gastric homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest liver Physiol* 2007; 292: G1-G5.
6. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress erosive syndrome *Gastroenterology* 2000; 118: S9.
7. Hattlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and breakthrough on different regimen of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1235-1240.
8. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine control nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335-39.
9. Katz PO, Anderson R Khoury, Castell DO. Gastro oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1231-1234.
10. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting dose of omeprazole on gastric acidity and nocturnal acid Breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 129-134.
11. Katz PO. Review article: Putting immediate release proton-pump inhibitors into clinical practice- improving nocturnal acid control and avoiding the possible complications of excessive acid exposure. *Aliment Pharmacol Thera* 2005; 22(Suppl 3) 32-38.
12. Rackoff A, Agrawal A, Hila I, et al. Histamine 2 receptor antagonist at night improve G.E.R.D. symptoms for patients on PPI therapy. *Dis Esophagus* 2005; 18: 370.
13. Fackler WK, Our TM, Vaezy MF, et al. Long term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-632.
14. Fass R. Proton pump Inhibitor failure-What are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S33-S38.
15. Katz PO, Scheiman J M, Barkun AN. Review article: Acid related disease-What are the unmet clinical needs? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(supp.2): 9-22.
16. Mc Quaidi KR, Laine L. Early heartburn relief with PPI: A systematic review and meta-analysis of clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepato* 2005; 3: 553.
17. Carmack S, Genta R, Schul C, Saboorian H. The current spectrum of gastric polyps: A one year national study of over 120.000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1524-1532.
18. Wang J, Varro A, Lightdale C, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrets esophagus *Am J Gastroenterol Advance on line publication* 10 nov 2009; doi: 10.1038/ajg.2009.629
19. Isogna K. The effect of proton pump Inhibitors on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S2-S4.
20. Dial Sandra. Proton pump Inhibitor use and enteric infection. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S10-S16.
21. Vakil N Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S17-S20.
22. Laine L. Proton pump inhibitor and bone fractures 2009; 104: S21-S26.