

Efectos Antioxidantes de los Inhibidores de la Bomba de Protones

Entre los inhibidores de la bomba de protones más utilizados, el omeprazol y el esomeprazol presentan, además de sus efectos supresores de la secreción ácida, la mayor capacidad antioxidante para depurar radicales de oxígeno.



Fuente: Pharmacology 1-7

Título original: Comparison of Antioxidant Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole

Autores: Abed M, Alassaf F, Qazzaz M y colaboradores

Institución: University of Mosul, Mosul, Irak

Introducción y objetivos

La úlcera péptica es una enfermedad frecuente que afecta a cerca del 10% de la población mundial. En su forma típica, se trata de una ulceración de la mucosa gastrointestinal inducida por ácido, localizada a menudo en el estómago o en cercanías del duodeno proximal, y que usualmente se extiende en profundidad hasta la capa submucosa o la capa muscular propia.

En la etiología de la enfermedad interviene el desequilibrio entre varios factores agresivos y defensivos, como la barrera mucosa; la secreción de ácido, pepsina y moco; la regeneración celular; las células parietales; la irrigación sanguínea y los agentes endógenos protectores (factor de crecimiento epidérmico, prostaglandinas). Uno de los factores principales involucrados en la patogénesis de la úlcera péptica es la concentración elevada de radicales libres de oxígeno, debido al estrés oxidativo, que genera especies reactivas de oxígeno (ROS, por su sigla en inglés) a partir del metabolismo de las plaquetas, del ácido araquidónico, del músculo liso y de los macrófagos. Tanto el estrés psicológico como el estrés físico (incluida la infección por *Helicobacter pylori*) pueden inducir estrés oxidativo en el tracto digestivo superior, reducir los mecanismos antioxidantes de defensa y contribuir al daño de la mucosa.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son actualmente los fármacos de elección para el tratamiento de los trastornos por exceso de secreción ácida. Estos fármacos son altamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades pépticas, incluidas el reflujo gastroesofágico, las úlceras gástricas, las úlceras duodenales y el síndrome de Zollinger-Ellison. El omeprazol fue el primer agente de este grupo que apareció en el mercado. Posteriormente, se agregaron otros del mismo

grupo, con ventajas farmacodinámicas específicas, como el esomeprazol, el lansoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol.

Los fármacos del grupo actúan sobre las células parietales gástricas, donde se concentran en los canalículos secretores de ácido, y ejercen su acción inhibitoria sobre la secreción ácida por medio de la inhibición de la bomba de H⁺/K⁺ dependiente de la ATPasa. Si bien la inhibición de la secreción ácida es altamente eficaz, la presencia de estrés oxidativo y de ROS puede predisponer a un daño ulterior a la mucosa. La depuración adecuada de las ROS brinda una protección adicional a la mucosa gástrica y, probablemente, acelere su cicatrización.

Los distintos IBP difieren en sus propiedades farmacológicas, como la velocidad de cicatrización tisular y los efectos colaterales. El IBP ideal debería brindar, simultáneamente, capacidad de inhibir la secreción ácida y efectos antioxidantes potentes. No existen hasta la fecha estudios que comparen las propiedades antioxidantes de los distintos IBP.

El objetivo del presente estudio fue explorar el potencial antioxidante de 5 IBP diferentes, mediante la comparación in vitro de su capacidad de depuración de radicales de oxígeno.

Materiales y métodos

Se prepararon diluciones progresivas de cada fármaco para determinar su actividad antioxidante. Se utilizó una dilución estandarizada de vitamina C como control. La actividad antioxidante de cada IBP se evaluó desde el punto de vista calorimétrico, por su capacidad de inactivar los radicales libres de oxígeno, mediante la prueba del 1,1-difenil-beta picrilhidrazilo (DPPH, por su sigla en inglés). Las mediciones se realizaron con un espectrofotómetro de 517 nm.

Se calculó para cada fármaco el valor de la concentración inhibitoria del 50% (CI50). La capacidad antioxidante se expresó en mg equivalentes de vitamina C por cada 100 g de tejido (CAEAA, capacidad antioxidante equivalente de ácido ascórbico).

Los resultados se expresaron como medias $\pm$ desviación estándar (DE). Se utilizó la prueba de la t de Student para muestras pareadas para comparar la capacidad antioxidante de los fármacos entre sí. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un nivel de $p < 0.05$. La CI50 se determinó por análisis de regresión múltiple, mediante regresión no lineal con una ecuación de Hill de 4 parámetros. La prueba de ANOVA unilateral se utilizó para las comparaciones múltiples, y la significación estadística se determinó por la prueba *post hoc* de Tukey.

Resultados

En el estudio se observó que la capacidad antioxidante del omeprazol, del esomeprazol y del lanzoprazol fueron similares, y superiores a la del pantoprazol y del rabeprazol. El omeprazol y el esomeprazol tuvieron actividad antioxidante similar a concentraciones entre 30 μ g/ml y 40 μ g/ml. El lanzoprazol alcanzó el mismo nivel a concentraciones de 70 μ g/ml. El pantoprazol y el rabeprazol requirieron concentraciones mayores.

Los resultados mostraron que la CI50 de los IBP varió entre 18.3 μ g/ml y 49.3 μ g/ml; el esomeprazol y el omeprazol tuvieron las IC50 más bajas. Las CAEAA del esomeprazol y del omeprazol fueron comparables a las de la vitamina C (83.77 ± 11.88 mg de ácido ascórbico [AA]/100 g y 81.732 ± 8.52 mg AA/100 g, respectivamente). Los valores de CAEAA del lansoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol fueron significativamente menores.

Discusión y conclusiones

La infección por *H. pylori* es responsable de una variedad de enfermedades gastrointestinales, entre las cuales la úlcera péptica gástrica y la úlcera péptica duodenal son las más comunes. La formación de las úlceras requiere una compleja interacción de factores del huésped, de la bacteria y del medio

ambiente. La supervivencia de *H. pylori* en un medio ácido y el estrés oxidativo son 2 factores centrales en la fisiopatología de la enfermedad péptica. La infección por *H. pylori* da por resultado la sobreproducción de ROS y de especies reactivas del nitrógeno. El tratamiento de la enfermedad péptica debe incluir la supresión ácida y el incremento del potencial antioxidante del paciente. En este sentido, se ha informado, en estudios previos, el efecto beneficioso de agentes antioxidantes, como la vitamina C y la vitamina E, agregadas al tratamiento de erradicación de *H. pylori*. El presente estudio comparó la capacidad antioxidante de 5 IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol). Los resultados mostraron que todos los agentes inhibían el radical DPPH, pero con diferente efectividad. El omeprazol y el esomeprazol fueron superiores a los otros agentes, tanto por la CAEAA como por la CI50. El lansoprazol mostró una actividad antioxidante similar, pero a concentraciones más elevadas.

Los IBP son profármacos; además de su efecto antisecretor, que requiere activación en un medio ácido, los IBP tienen varias propiedades no antisecretoras, como el efecto antioxidante, que se ejerce por la depuración directa de radicales de oxígeno por estimulación de la hemooxigenasa-1. Los autores indican que no existen estudios comparativos previos de la capacidad antioxidante de diferentes IBP.

La presente investigación reveló que el efecto antioxidante puede ser ejercido por la droga madre, y que la conversión de los fármacos a la forma protonizada retiene la actividad antioxidante. Los autores expresan que esta observación indica que, a diferencia del efecto antiácido, el efecto antioxidante es ejercido tanto por el compuesto madre como por su forma protonizada. Interpretan que la variación de efectos antioxidantes entre los distintos IBP puede deberse a la distribución desigual de las fracciones moleculares antioxidantes, que facilita la protonización del compuesto madre. El omeprazol y el esomeprazol poseen fragmentos moleculares con gran afinidad por los electrones, lo que favorece la acción antioxidante.

No está aún bien establecida la correlación entre las concentraciones plasmáticas y las concentraciones tisulares de los IBP, por lo que se requieren ulteriores estudios para determinar las concentraciones óptimas para obtener el efecto antioxidante. Son necesarios más conocimientos acerca de la farmacocinética de los IBP y de su farmacodinamia, así como de su metabolismo, su capacidad de unión con las células parietales, la estabilidad de esta unión, el grado de inhibición de la bomba de protones y la relación entre el efecto antioxidante y el efecto antiácido. Los IBP tienen también efecto inhibitorio sobre los neutrófilos, responsables de la producción de factores de estrés oxidativo, por lo que el potencial antioxidante in vivo de los IBP puede ser aun mayor que el detectado en las pruebas in vitro.

En conclusión, entre los IBP más utilizados, el omeprazol y el esomeprazol presentan, en adición a sus efectos supresores de la secreción ácida, la mayor capacidad antioxidante para depurar radicales de oxígeno.