Effect evaluation of the feeding, and administration of omeprazole pellets orally on gastric juice pH in adult horses*

Evaluación del efecto de la alimentación y de la administración de omeprazol en pellets vía oral sobre el pH del jugo gástrico en equinos adultos

Avaliação do efeito da alimentação, e administração de omeprazole pellets por via oral no pH do suco gástrico em cabalhos adultos.

Jhon Didier Ruiz B[1*], MV, MSc, PhD; Diego Alonso Zuluaga A[1], MV;
Juliana Victoria Gutierrez E[1], MVZ; Susana Catalina García G[1], MVZ;
Juliana Toro G[1], MVZ; Sebastián Mauricio Aristizábal O[1], MVZ.

**Autor para correspondencia: Jhon Didier Ruiz Buitrago. Calle 10ª No 22-04, Medellín Colombia. Correo electrónico: jdruiz@ces.edu.co*

[1]Grupo de Investigaciones en Ciencias de los Animales (INCA-CES),
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia.

(Recibido: 04 de mayo de 2012 ; aceptado: 15 de junio de 2012)

Abstract

The aim of this study was to determine the omeprazol treatment effect on equine gastric fluid pH with food and without food administering for the duration of the experiment. To carry this project out, 7 animals were chosen between the ages of 3 and 10 (2 males and 5 females) from the Centro de Veterinaria y Zootecnia - CES. In the controlled treatment they received 200 ml of physiological saline and were treated using omeprazol pellets which were administered in a single dose of 4 mg/kg via a nasogastric insertion, and in two groups with or without food during the treatment. Gastric pHs were measured at 0 hour (fasting before treatment) and then at hours 3, 5, 7, 9, 11 and 24 after treatment. In animals consuming food, both treatments showed post treatment gastric pH increases, which can be explained by the ad libitumn food management in both treatments, which may increasing post prandial pH. In fasting animals, we observed that in the controlled treatment the pH was maintained at very low levels at all measurement times, while in the omeprazol treatment the pH increased significantly. These results show that treatment with omeprazol pellets at a dose of 4 mg/kg via nasogastric insertion increased gastric pH in healthy animals that are not eating food and that this effect was similar to them being administered food.

Key words

Gastric pH, omeprazole, pH meters.

*Para citar este artículo: Ruiz JD, Zuluaga DA, Gutiérrez JV, García SC, Toro J, Aristizábal SM. 2012. Evaluación del efecto de la alimentación y de la administración de omeprazol en pellets vía oral sobre el pH del jugo gástrico en equinos adultos. Rev CES Med Vet Zootec; Vol 7(1):50-61

Resumen

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del tratamiento con omeprazol sobre el pH del fluido gástrico en equinos, con la administración del alimento y sin ella. Para llevar a cabo este proyecto se eligieron siete animales entre los 3 y 10 años de edad (2 machos y 5 hembras) del Centro de Veterinaria y Zootecnia – CES. El tratamiento con omeprazol se administró en pellets a una dosis única de 4 mg/kg, por vía nasogástrica, para los grupos con o sin alimento. Para el tratamiento control, se administraron 200 ml de solución salina fisiológica. En todos los tratamientos se midieron los pHs gástricos a la hora 0 (ayunas antes del tratamiento) y luego a las horas 3, 5, 7, 9, 11 y 24, postratamiento. Los animales que consumieron alimento con y sin omeprazol presentaron aumentos de pH gástrico postratamiento, lo que se puede explicar por el sumistro de heno ad libitum en ambos tratamientos. En los animales en ayuno se observó que en el tratamiento control, el pH se mantuvo en niveles muy bajos en todas las horas de medición, mientras que en el tratamiento con omeprazol, el pH aumentó notablemente. Los resultados muestran que el tratamiento con pellets de omeprazol a una dosis de 4 mg/kg vía nasogástrica aumentó el pH gástrico en animales sanos que no están consumiendo alimento y que este efecto fue similar que cuando se administró el mismo.

Palabras clave

Omeprazol, pH gástrico, pH metro.

Resumo

A resistência é o mecanismo pelo qual a bactéria pode diminuir a ação dos agentes antimicrobianos de forma natural ou adquirida; dentro das causas mais frequentes está a utilização indiscriminada destes agentes em pacientes humanos e produções pecuárias. Desde 1990 tem identificado novas cepas resistentes de bactérias que originaram doenças zoonóticas emergentes. Dentro destas a zoonose, a salmonelose é considerada a doença mais difundida a nível mundial, a ampla distribuição na natureza entre animais silvestres, domésticos e o meio ambiente, produz uma rápida propagação de seus mais de 2500 sorotipos no homem. Contudo, a grande preocupação pela infecção com este inteiro patógeno é devido aos cada vez mais elevados fracassos nos tratamentos com antimicrobianos convencionais, ocasionados pela alta resistência bacteriana a estes fármacos. O presente artigo é uma revisão sobre a problemática que gerou a resistência de Salmonella no homem e os animais, contem também estratégias de prevenção e controle deste fenômeno, que está distante de terminar e permitem o fortalecimento da saúde pública.

Palavras chave

Resistência, antimicrobianos, zoonose, Salmonella.

Introducción

El término Síndrome de la Úlcera Gástrica Equina (SUGE) se ha utilizado para describir esta enfermedad debido a sus múltiples causas y a la complicada naturaleza que presenta en potros y caballos adultos [24], [29]. Las estimaciones de su prevalencia oscila en un 25 a 50% en los potros y de un 60 a 90% en los caballos adultos y es afectado por factores como la intensidad deportiva, el tipo y la rutina de alimentación[1], [24], [38].

Las úlceras gástricas se encuentran asociadas a factores como las predisposiciones anatómicas de los equinos

por la débil protección de la mucosa escamosa y a la falta de una barrera mecánica como lo es el esfínter esofágico inferior[2],[19]. Se considera también que otra causa importante de la erosión y la ulceración de la mucosa escamosa es el exceso de exposición al ácido clorhídrico, mientras que las lesiones en la porción glandular se deben principalmente a una protección defectuosa de la mucosa[4]. Algunos autores mencionan que el pH gástrico en equinos puede aumentar o disminuir dependiendo la región anatómica del estómago, entre más cerca al esfínter esofágico más alto es el pH (3,0 – 6,0), por el contrario en la región glandular el pH es más bajo (1,5 – 4,0) [2], [16], [38]. En general se cree que las úlceras resultan por el desequilibrio de los factores incitadores o injuriantes como el ácido clorhídrico y la pepsina, contra los protectores que incluyen el estrato moco-bicarbonato, el flujo sanguíneo adecuado, la producción de prostaglandina E_2, el factor de crecimiento epidermal salival y la adecuada motilidad gastroduodenal [2], [19].

Los caballos que están en pastoreo y bajo entrenamiento o ejercicio ligero, presentan generalmente estómagos normales o con lesiones poco significativas en el mismo, mientras que los equinos estabulados y con entrenamientos intensos, tienen una alta prevalencia de úlceras gástricas, hasta del 90%[4],[9],[16]. Asimismo, con relación a la predisposición para la presentación de esta patología, se ha encontrado un mayor riesgo en machos castrados y en animales alimentados con alimentos concentrados y granos, así como en animales sometidos a factores estresantes como la estabulación, el adiestramiento, el entrenamiento y los viajes prolongados[12], [23], [35]. La región más afectada por lesiones ulcerosas es la mucosa escamosa con una prevalencia que oscila entre el 70 y el 94%[19], [36].

Los signos clínicos son diferentes en los potros, y en los caballos jóvenes y adultos. En potros es frecuente que se presenten ulceraciones silenciosas en las cuales no hay signos clínicos aparentes y que pueden resolverse sin tratamiento. Sin embargo también puede haber casos en los que las úlceras clínicas que se generan en la porción escamosa de las curvaturas mayor o menor, producen signos clínicos como diarrea, anorexia, crecimiento disminuido, pelo áspero, timpanismo, bruxismo, decúbito dorsal, salivación excesiva y cólico. En casos avanzados, los potros presentan sensibilidad a la palpación abdominal y signos severos de cólico[1]. En caballos jóvenes y adultos también pueden presentarse las formas silenciosa o sub-clínica y las úlceras clínicas[34]. Las úlceras glandulares son menos comunes y están asociadas a la administración de AINES[20]. Muchos de los caballos jóvenes y adultos a pesar de tener úlceras no presentan signos clínicos, pero cuando son puestos en entrenamiento, estrés o se les administran AINES, las úlceras gástricas involucran capas más profundas y empiezan a generar signos clínicos como cólico agudo y recurrente, baja condición corporal, inapetencia, bajo desempeño; cambios en su conducta, frecuente posicionamiento en decúbito, pelaje hirsuto y eructos que indican deterioro del vaciado gástrico y compromiso pilórico[1], [31]. A diferencia de los potros, en los caballos adultos el bruxismo y la diarrea no son característicos de úlceras gástricas [22].

Métodos diagnósticos

El mejor método de diagnóstico para detectar la presencia de úlceras gástricas es la gastroscopia, la cual permite determinar además, su localización y su severidad. La sangre oculta en heces puede ayudar al diagnóstico en potros, pero no en adultos, pues esta no es un buen indicador de lesiones gástricas[41]. Cuando no es posible realizar una gastroscopia, el diagnóstico se hace con base en los signos clínicos y en la respuesta al tratamiento supresor de la acidez gástrica[2], [6], [28].

Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos son básicamente el manejo ambiental, y el manejo nutricional y dietario. El tratamiento farmacológico puede ser necesario para solucionar en los caballos las úlceras gástricas glandulares o no glandulares. Una vez que se interrumpe el tratamiento farmacológico, la úlcera probablemente se presentará nuevamente si los cambios en el manejo no se realizan efectivamente. Durante el tratamiento de la úlcera es prioritario incluir los manejos ambiental y nutricional que pueden facilitar la curación y evitar la recurrencia de la misma, es así como se ha reportado, que la reducción de la estabulación, el descanso suficiente y

el consumo de fibras y forrajes previenen o facilitan la curación del SUGE[38].

Tratamientos farmacológicos

El tratamiento farmacológico está dirigido a reducir la acidez gástrica en un intento de proporcionar un entorno favorable para la curación de la úlcera[10], [27]. Durante la última década, diversos tratamientos para neutralizar la acidez gástrica (antiácidos) o disminuir la secreción de ácido en el estómago (antagonistas de receptores de histamina H_2) han mostrado resultados contradictorios en los caballos[26],[36],[40]. Las estrategias terapéuticas se fundamentan en tres pilares básicos: 1) reducir la acidez gástrica manteniendo el pH intragástrico superior a 4, 2) proteger o cubrir la úlcera con agentes resistentes al ácido, y 3) estimular la protección intrínseca de la mucosa gástrica, al favorecer en ella la producción de prostaglandina[5], [39],[41].

Existen antiácidos como el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio que ayudan a neutralizar el ácido gástrico y aumentar el pH sobre 4, causando un alivio de los síntomas por un periodo de corto tiempo[1], [7]. En cuanto a la protección y el cubrimiento de las úlceras, el medicamento disponible es el sucralfato, que se adhiere a la mucosa ulcerada y al parecer promueve la producción de moco, la síntesis de prostaglandina E y aumenta la concentración del factor de crecimiento epitelial. En humanos está indicado para ser administrado en ayunas, lo cual es difícil aplicar para los equinos, sin embargo en estos últimos, es muy común la utilización del sucralfato con resultados variados[11], [39].

Los análogos de prostaglandina E como el misoprostol, aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa y promueven la curación de úlceras glandulares, pero presentan algunos efectos indeseables, son muy costosos y no han sido probados en equinos[6]. Algunos estudios muestran que la administración de aceite de maíz puede aumentar la cantidad de prostaglandina E en el contenido gástrico debido a su alto contenido de precursores del ácido araquidónico y ácido linoléico[1].

La histamina estimula la secreción de ácido desde las células parietales y los antagonistas de receptores histamina-2 (H_2), disminuyen la secreción ácida por unión competitiva al receptor de la histamina, bloqueando así la unión de la misma y la estimulación de la secreción de ácido gástrico[10], [39]. La cimetidina se ha utilizado desde la década de 1980 para tratar y prevenir las úlceras en diferentes especies[15], pero hay poca evidencia científica en la literatura veterinaria que muestre que tiene una eficacia en el tratamiento del SUGE en caballos y potros; además algunos autores no recomiendan la cimetidina para el tratamiento o la prevención del SUGE[11], [39]. Otra opción propuesta es la ranitidina, cuatro veces más potente que la cimetidina[36]. A dosis bajas (4,4 mg/kg, cada 8 horas) y administradas por vía oral, no fueron eficaces para el tratamiento de SUGE[21], pero a dosis altas (6,6 mg/kg cada 8 horas), mantuvo el pH gástrico por encima de 6 durante el período de tratamiento[26], lo que la hace una opción terapéutica para el tratamiento de SUGE.

Los inhibidores de la bomba de protones constituyen un buen tratamiento para trastornos gastroduodena[13], [18], [30]. El omeprazol, es un fármaco de esta clase que bloquea la secreción de ácido gástrico independientemente del estímulo, ya son medicamentos que bloquean la secreción de H+ en la membrana de las células parietales, uniéndose de forma irreversible a la bomba de protones H+K+ATPasa[3], [8], [27].

Cuando el omeprazol alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana por difusión pasiva para llegar a los canalículos secretores, donde a un pH < de 2.0 se ioniza por protonación, originando una molécula no lipofílica, activa y estable al pH ácido llamada sulfenamina, y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, haciendo que esta se acumule y se concentre en el canalículo. La sulfenamina reacciona formando una unión covalente con la bomba H+K+ATPasa[17], [33]. Dicha acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, ya que le permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática, dependiendo esto de las soluciones y el pH en donde se encuentre, por ejemplo, su vida media es de menos de 10 minutos a valores de pH inferiores a 4; de 18 horas a pH 6,5, y alrededor de 300 días a un pH de 11[18], [33], demostrando esto la importancia del pH del medio en el que se disuelve. La eficacia del omeprazol se ha reportado con la presentación en pasta

o en gránulos con cobertura entérica, dado que estos preparados permiten la liberación de la sustancia activa en el intestino para su absorción, mientras que la forma en polvo es degradada con rapidez en un ambiente ácido[8], [22].

Para obtener una disminución de la secreción de ácido que proteja contra la ulceración de la porción escamosa, es necesaria una dosis de omeprazol de 4 mg/kg, una vez al día[1], [22], [27]. El omeprazol es el único agente inhibidor de la bomba de protones autorizado por el FDA para su utilización en tratamiento del SUGE en equinos, cuya seguridad y eficacia se han documentado en diversas investigaciones con resultados de curación superiores al 75%[22], [27], [31]. En animales en los cuales es necesario mantener un entrenamiento intenso se recomienda administrar cada 24 horas una dosis de 1 a 2 mg/kg[6], [29].

En Colombia, la presentación del omeprazol oral en forma de cápsulas, que contienen "pellets" con cubierta gastrorresistente, se ha utilizado en equinos. Esta presentación hace que sea muy difícil su administración, por ello, la forma más recomendable en pacientes con esta patología, es mediante una sonda nasogástrica una vez sea retirada la cápsula. Se especula, que la exposición del omeprazol al pH gástrico, lo degrada en su mayor parte y le confiere una escasa biodisponibilidad, por lo que se formula en gránulos sensibles al pH, capaces de liberar la sustancia exclusivamente cuando los valores de este sean superiores a 6, aumentando así, su biodisponibilidad hasta en un 50%. En estas condiciones se absorbe en el intestino y alcanza las células parietales del estómago a través del torrente circulatorio[18]. Estudios en humanos reportan que, la biodisponibilidad del omeprazol y la supresión de la acidez gástrica son iguales cuando se administra el omeprazol oral o por sonda nasogástrica. Al administrarlo con alimentos se afirma altera la velocidad pero no la extensión de la absorción, por lo que debe administrarse cuando el estómago este vacío[4].

En niños, al igual que en equinos, la administración oral constituye un problema, dado que al ser inactivo en medio ácido, es necesario administrarlo mediante sonda nasogástrica hasta alcanzar el intestino delgado, pues la pulverización de los "pellets" gastrorresistentes contenidos en la cápsula, deja el principio activo libre a la acción del jugo gástrico. La indicación de las cápsulas que contienen gránulos con cubierta entérica advierten que estas deben ser tragadas enteras y no se deben masticar o moler[25], sin embargo, se cita como alternativa, la administración de los "pellets" esparcidos en una bebida ácida como jugo de manzana, naranja o yogur con pH inferior a 5,3 en el caso de que el paciente pueda beber, pero no pueda tragar las cápsulas enteras[25]. En caso de tener que abrir la cápsula para pasarla por sonda nasogástrica, el contenido de la cápsula no debe ser aplastado, sino disolverse en solución de bicarbonato de sodio, para favorecer el paso por el estómago[13], [32].

La presentación en cápsulas hace que sea muy difícil de administrar en los equinos, por esto la forma más recomendable para administrarla en estos pacientes es por medio de una sonda nasogástrica[5]. Al ser el paso de la sonda nasogástrica un procedimiento tedioso para el paciente, en muchas ocasiones se recurre a retirar la cubierta entérica que posee la cápsula para administrar los "pellets" diluidos en forma oral mediante una jeringa. Esto posiblemente altere la eficacia del medicamento al dejar el principio activo en exposición a los ácidos gástricos, por lo que la eficacia del mismo no está determinada.

El objetivo de este estudio fue determinar en equinos, el efecto sobre el pH gástrico del tratamiento con pellets de omeprazol a una dosis de 4 mg/kg, administrado vía oral por medio de sonda nasogástrica, con y sin administración de alimento durante el experimento.

Materiales y métodos

Consideraciones éticas

El procedimiento realizado cumple con las condiciones del capítulo VI de la ley 84 de 1989, además con el título III, capítulo 6 de la ley 576 del año 2000, y fue aprobado por el Comité de Ética para la Experimentación con Animales de la Universidad de Antioquia, Acta número 73.

Tipo de estudio

Experimental, ensayo clínico controlado, prospectivo,

longitudinal.

Población de estudio

La población de estudio fueron siete équidos (5 hembras y 2 machos) del Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia CES, entre los 3 y 10 años de edad (promedio de 5 años de edad); un peso promedio de 265 kg (rango de 262 – 276 kg) y un buen estado físico en general, sometidos al mismo manejo ambiental, nutricional y dietario. A todos los equinos se les realizó una valoración clínica y paraclínica (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Valores de química sanguínea de los animales del estudio.

Prueba	*Valor promedio*	*Rango*
Creatinina en suero	*1,6 mg/dl*	*1,2 – 1,9 mg/dl*
BUN	*17 mg/dl*	*10 – 24 mg/dl*
AST	*334 U/L*	*226 – 366 U/L*
GGT	*21 U/L*	*9 – 25 U/L*

Tabla 2. Valores del examen hematológico de los animales del estudio

Serie	*Valor promedio*	*Rango*
Serie Roja		
Eritrocitos	8,1 mill/µ	6 – 9,5 mill/µ
HTO	38%	34 – 47%
Hemoglobina	14,2 g/dl	11,2 – 16,4 g/dl
V.C.M	49 FI	40 – 61 FI
H.C.M	16 Pg	15 – 19 Pg
C.Hb.C.M	34 g/dl	32 – 39 g/dl
ADE	20%	18 – 22%
Metarrubrocitos	0	0
Anisocitosis	Negativo	- a +++
Policromacia	Negativo	- a +++
Hipocromia	Negativo	- a +++
Plaquetas	140 x103/ µI	90 – 210 x103/ µI
Proteinas P	76 g/I	68 – 84 g/I
Fibrinogeno	2 g/I	1 – 4 g/I
Serie blanca		
Leucocitos totales	7.800/µl	5.000 – 11.000 mill/µl
Basofilos	210/µl	0 – 300/µl
Eosinófilos	550/µl	100 – 800/µl
Neutrófilos	4.830/µl	2.200 – 6.100/µl
Bandas	97/µl	0 – 200/µl
Linfocitos	4.700/µl	1.500 – 6.500/µl
Monocitos	389/µl	0 – 600/µl

Procedimiento

Se definieron cuatro grupos de estudio con 8 días de diferencia entre tratamientos (período de descanso): el tratamiento control y el tratamiento con omeprazol en animales consumiendo alimento durante el muestreo, y el tratamiento control y el tratamiento con omeprazol en animales en ayuno durante el muestreo.

Grupo tratamiento control con administración de alimento. Se administraron 200 ml de solución salina fisiológica, por sonda nasogástrica en una dosis única y se ofreció heno a voluntad durante el período de evaluación.

Grupo tratamiento con omeprazol y administración de alimento. Se administraron 4 mg/kg de omeprazol en pellets, retirando la cápsula del preparado, los cuales se diluyeron en c.p.s 200 ml de solución salina fisiológica y suministrados en una dosis única por sonda nasogástrica. Se ofreció además heno a voluntad durante el período de evaluación.

Grupo tratamiento control sin administración de alimento. Se suministraron 200 ml de solución salina fisiológica por sonda nasogástrica, en una dosis única. En este tratamiento no se ofreció alimento durante el período de evaluación.

Grupo tratamiento omeprazol sin administración de alimento. Se administraron mediante sonda nasogástrica, 4 mg/kg de omeprazol en pellets (retirando la cápsula del preparado), diluidos en c.p.s 200 ml de solución salina fisiológica en una dosis única. A este grupo no se le ofreció heno durante el período de evaluación.

Durante el estudio, los animales fueron alojados en pesebreras individuales de 3 x 3 metros, tuvieron agua ad *libitum*. El día anterior al experimento, a todos los equinos se les suministró 1 kg de concentrado para equinos a las 7 a.m y 7 p.m, además de heno a libre disposición durante el día. Después de la última ración de concentrado del día, al grupo que debía estar en ayuno se le retiró el heno y sólo se dejó el agua a libre disposición.

El día del tratamiento, se administró el protocolo asignado a las 7 a.m. mediante sonda nasogástrica luego de la primera medición de pH (hora cero), posteriormente se ofreció agua y heno ad *libitum* a los animales del grupo

sin ayuno. A los animales que debían estar en ayuno se les restringió el alimento desde el día previo al experimento y se continuo con el ayuno durante todo el muestreo, con agua *ad libitum*.

Medición de pH gástrico

La muestra de fluido gástrico (aproximadamente 15 ml), se obtuvo por medio de una sonda nasogástrica, al que se le midió el pH por medio del pHmetro, al cual se le realizaron calibraciones con soluciones de pH de 4 y 6.

El pH del fluido gástrico se midió adicionalmente a las horas 3, 5, 7, 9, 11 y 24 horas postratamiento.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo y análisis de varianza para mediciones repetidas, para la comparación de las medias de los pHs gástricos entre los animales consumiendo alimento y los animales en ayuno, y entre los de tratamientos control y con omeprazol, y en cada momento de muestreo comparado con el tiempo 0.

Resultados

Tratamiento control con alimento y tratamiento omeprazol con alimento

El pH gástrico en ayunas y antes de los tratamientos fue muy alto: de 5,9 ± 0,73 y 6,4 ± 0,58 para el tratamiento control y de omeprazol, respectivamente, y sin diferencia estadística significativa. Estos valores indican que no hubo diferencia entre los grupos antes del tratamiento.

Luego del tratamiento se presentó un incremento del pH gástrico, tanto para el tratamiento control con alimento como para el tratamiento omeprazol con alimento, respectivamente (Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 3. Promedio ± SD de los valores de pH gástrico en los caballos durante la evaluación de la eficacia del omeprazol en pellets con alimento.

Tratamiento	*Hora 0*	*Hora 3*	*Hora 5*	*Hora 7*	*Hora 9*	*Hora 11*	*Hora 24*
Control con alimento	$5,9\pm0,73^{a}$	$7,4\pm0,47^{b}$	$7,9\pm0,37^{b}$	$7,7\pm0,13^{b}$	$7,7\pm0,27^{b}$	$7,7\pm0,16^{b}$	$7,2\pm0,24^{b}$
Omeprazol con alimento	$6,4\pm0,58^{a}$	$7,4\pm0,27^{b}$	$7,5\pm0,17^{b}$	$7,7\pm0,18^{b}$	$7,8\pm0,23^{b}$	$7,9\pm0,20^{b}$	$7,2\pm0,43^{b}$

^{a,b} Números con letras superíndice diferentes indica diferencia estadísticamente significativa en las comparaciones intragrupo ($p\leq0,05$).

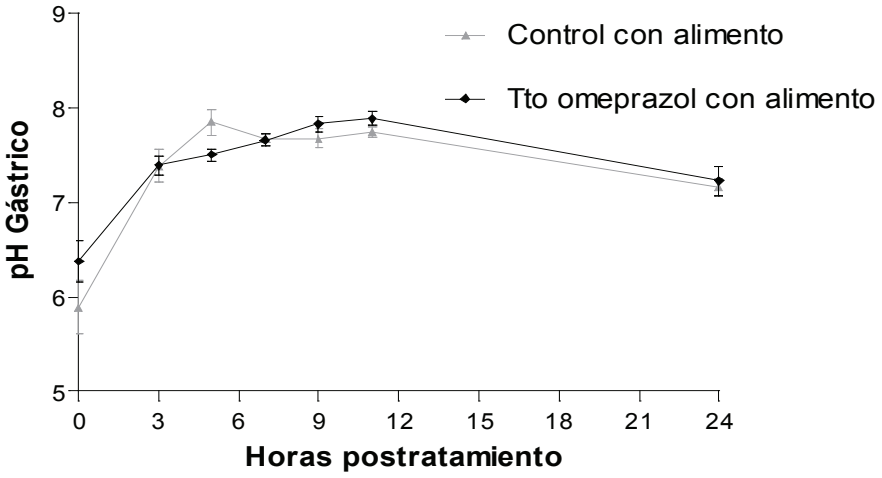

Figura 1. Valores promedio ± SEM de pH gástrico en los caballos durante la evaluación del tratamiento control con alimento y tratamiento omeprazol con alimento.

Cuando el pH gástrico del tratamiento control con alimento a las 3, 5, 7, 9, 11 y 24 horas postratamiento se compararon con el pH gástrico de la hora 0, antes del tratamiento, se encontró que hubo diferencias estadísticas significativas ($p \leq 0,05$); lo que indica que el pH gástrico aumentó probablemente por el hecho de haberle proporcionado a los animales libre acceso al agua y heno, lo que produjo el aumento de los pHs observados en la tabla 3 y la figura 1.

De manera similar a lo observado en el grupo control con alimento, en el grupo de omeprazol con alimento, los pHs gástricos de las horas postratamiento, mostraron una diferencia estadística significativa ($p \leq 0,05$) cuando se le comparó con la hora 0 (antes del tratamiento). El comportamiento del grupo control y de tratamiento con omeprazol, con alimento, indica que las variaciones de pH gástrico en los equinos pueden no ser atribuibles al tratamiento, sino a las condiciones fisiológicas del paciente y a las condiciones de manejo, toda vez que los animales luego del ayuno de 12 horas previas al tratamiento, se les ofreció alimento (heno) y agua a voluntad, lo que puede explicar este resultado.

Cuando los valores de pH gástrico fueron comparados entre los tratamientos y las horas, se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos y horas de muestreo ($p>0.05$). Estos datos sugieren que los resultados del estudio de los tratamientos con alimento, no encontraron diferencias entre el tratamiento control y el tratamiento con pellets de omeprazol a una dosis máxima de 4 mg/kg disueltos en 200 ml de solución salina fisiológica y su efecto sobre el pH gástrico.

Tratamiento control sin alimento y tratamiento omeprazol sin alimento

Las mediciones de pH gástrico en el tratamiento control sin alimento y el omeprazol sin alimento, mostraron valores promedio de pHs de 2,27 y 2,01, respectivamente, y sin diferencia estadística significativa. Este resultado atribuible al ayuno prolongado durante el que se mantuvieron los caballos e indican que no hubo diferencia entre los grupos antes del tratamiento (Tabla 4 y Figura 2.

En los animales tratados con omeprazol sin alimento, los pHs gástricos aumentaron notablemente desde la hora 3 y hasta la hora 11 post-administración y con diferencia estadística significativa cuando se le compararon con la hora 0 antes del tratamiento (Tabla 4 y Figura 2). Estos resultados indican que el omeprazol aumentó los valores de pH gástricos en los equinos tratados.

Tabla 4. Promedio ± SD de los valores de pH gástrico en los caballos durante la evaluación de la eficacia del omeprazol en pellets sin alimento.

Tratamiento	*Hora 0*	*Hora 3*	*Hora 5*	*Hora 7*	*Hora 9*	*Hora 11*	*Hora 24*
Control con alimento	$2,27 \pm 0,86^{a}$	$2,15 \pm 0,67^{a}$	$2,27 \pm 0,50^{a}$	$1,86 \pm 0,17^{a}$	$1,55 \pm 0,19^{a}$	$1,58 \pm 0,17^{a}$	$1,76 \pm 0,28^{a}$
Omeprazol con alimento	$2,01 \pm 0,78^{a}$	$7,04 \pm 0,84^{b}$	$7,33 \pm 0,11^{b}$	$7,42 \pm 0,37^{b}$	$7,09 \pm 0,63^{b}$	$6,37 \pm 1,41^{b}$	$4,00 \pm 1,91^{a}$

^{a,b} Números con letras superíndice diferentes indica diferencia estadísticamente significativa, de la comparaciones intragrupo ($p \leq 0,05$).

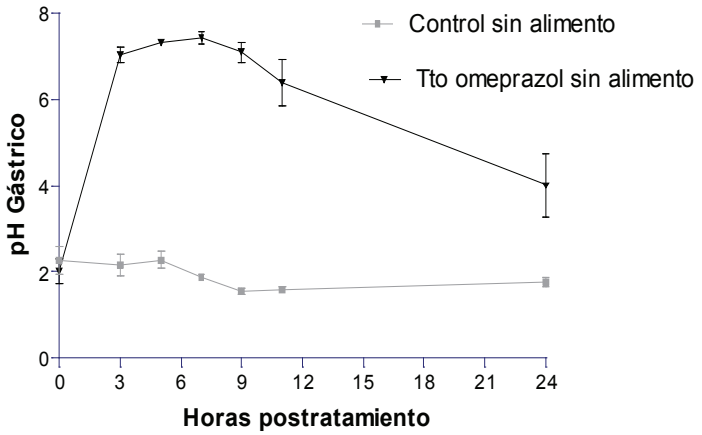

Figura 2. Valores promedio ± SEM de pH gástrico en los caballos durante la evaluación del tratamiento control sin alimento y tratamiento omeprazol sin alimento.

Cuando los valores del pH gástrico del tratamiento control sin alimento, a las 3, 5, 7, 9, 11 y 24 horas postratamiento se compararon con el del pH gástrico de la hora 0, antes del tratamiento, se encontró que no hubo diferencias significativas; lo que indica que el tratamiento control sin alimento no alteró los valores de pH.

El comportamiento del grupo control sin alimento, y del tratamiento con omeprazol sin alimento, indica que las variaciones de pH gástrico en los equinos son atribuibles al tratamiento con pellets de omeprazol.

Discusión

Los resultados del pH gástrico en equinos con ayuno de 12 horas (antes de los tratamientos), en los dos grupos con alimento durante la evaluación, fueron muy altos (5,9 y 6,4 de pH para tratamiento control y omeprazol, respectivamente). Esto difiere de los resultados de los tratamientos en los animales en ayuno durante la evaluación para tratamiento control y para el tratamiento omeprazol de este estudio, en los que se encontraron valores de pH más bajos (2,01 y 2,27, respectivamente); otros estudios mencionan promedios de pH gástricos en equinos en ayunas entre 2,0 y 4,5 [26], [37]. Las diferencias en los valores de pH luego de un ayuno de 12 horas (antes del tratamiento) de este estudio, se pueden deber al método de muestreo, pues debido a que hizo por sonda nasogástrica , este medio no es posible controlar el sitio exacto de donde se obtiene la muestra.

Las máximas variaciones de pH gástrico postratamiento, en los tratamientos control y omeprazol con alimento, cuando se compararon con las mediciones de la hora 0, fueron de alrededor de 2,0 en ambos grupos, y estadísticamente significativas en los tiempos de medición, indicando esto que hubo un efecto alcalinizante gástrico, pero no atribuible al tratamiento sino a las condiciones de manejo como la alimentación durante el tratamiento.

En los animales en ayuno durante el muestreo, la variación máxima de pH gástrico postratamiento en el grupo con omeprazol fue de 5,41; al compararlo con el pH de la hora 0. En el grupo control no hubo una variación significativa por el ayuno permanente pre y post tratamiento. Se deduce entonces que hubo un efecto alcalinizante gástrico atribuible al tratamiento. Otros estudios encontraron aumentos de pH gástrico de entre 2.0 y 4.0 en equinos tratados con inhibidores de la bomba de protones[37], [40].

Una posible limitante en esta investigación fue de tipo técnico, pues al introducirse la sonda nasogástrica y aspirar el líquido gástrico, se desconocía exactamente la región gástrica de la cual se extraía la muestra. Algunos autores mencionan que el pH gástrico normal en equinos se encuentra entre 1,5 – 7,0 dependiendo la región del estómago, entre más cerca se esté al esfínter esofágico se habla de un pH de 3,0 - 6,0 y en la región glandular de 1,5 - 4,0 [4], [6], [38]; Esta dificultad fue resuelta en otros estudios mediante la utilización de sondas gastroscópicas para equinos, que garantizaban la toma de la muestra siempre del mismo lugar del estómago[27], [37].

Trabajos como el de Jenkins et al (1992), reportan aumentos del pH gástrico y disminución en la producción de ácido entre las 5 y 8 horas posteriores a la administración del omeprazol, pero el pico máximo de supresión ácida se obtenía del día 3 al 5 de tratamiento, lo que coincide con los resultados de este estudio en el muestreo de los animales en ayuno y en el tratamiento con omeprazol, en los cuales se obtienen picos de pH

entre las horas 5 y 7 post tratamiento. También concuerda con otros reportes en los cuales el omeprazol aumentó el pH gástrico de equinos a los que se les administró vía oral[37], [40].

En los animales consumiendo alimento no se encontró efecto diferente sobre el pH gástrico entre el tratamiento control y el tratamiento con omeprazol (pellets sin cápsula) y diluido en solución salina fisiológica y administrado vía oral en caballos a la dosis de 4 mg/kg. Se pudo establecer que en las condiciones de manejo en que estos animales se encontraban y el ofrecimiento de alimento y agua a voluntad produjo el aumento del pH gástrico.

En los animales en ayuno, si se evidenció un efecto sobre el pH gástrico del tratamiento con omeprazol (pellets sin cápsula e igualmente diluido en solución salina fisiológica), administrado vía oral en caballos a la dosis de 4 mg/kg, por lo que se puede establecer que el omeprazol fue el encargado de producir el aumento del pH gástrico en los animales evaluados en estudio, privados de alimento y con agua a voluntad.

El estudio demostró que los pellets de omeprazol (4 mg/kg) diluidos en 200 ml de solución salina fisiológica no se inactivan a pH gástricos ácidos como se menciona en la literatura[31], y cumplen su función al inhibir la bomba protones y aumentar el pH gástrico. Además se comprobó que la alimentación realizada en este estudio produjo un efecto alcalinizante en la mucosa gástrica similar a la producida por el tratamiento con omeprazol, por lo que el tratamiento con inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico o antiácidos sólo es recomendable en animales en los que su condición clínica o de manejo clínico no puedan consumir alimento.

Referencias

1. Andrews FM, Nadeau JA. (1999). Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. Equine Vet J Suppl 30–33.

2. Andrews FM, Reinemeyer CR, McCracken MD, Blackford JT, Nadeau JA, Saabye L, Sötell M, Saxton A. (2002). Comparison of endoscopic, necropsy and histology scoring of equine gastric ulcers. Equine Vet. J 34, 475–478.

3. Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, Hughes FE, Holste JE, Daurio CP, Alva R, Cox JL. (1999). Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. Equine Vet J Suppl 81–86.

4. Bell RJW, Mogg TD, Kingston JK. (2007). Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: a review. N Z Vet J 55, 1–12.

5. Buchanan BR, Andrews FM. (2003). Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. Vet. Clin. North Am. Equine Pract 19, 575–597.

6. Cardona Álvarez JA. (2011). Síndrome de úlceras gástricas en equinos [Fecha de acceso: 2 de febrero de 2011]. http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=3574&pos=404.

7. Clark CK, Merritt AM, Burrow JA, Steible CK. (1996). Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc 208, 1687–1691.

8. Doucet MY, Vrins AA, Dionne R, Alva R, Ericsson G. (2003). Efficacy of a paste formulation of omeprazole for the treatment of naturally occurring gastric ulcers in training standardbred racehorses in Canada. Can. Vet. J 44, 581–585.

9. Feige K, Fürst A, Eser MW. (2002). [Effects of housing, feeding and use on equine health with emphasis on respiratory and gastrointestinal diseases]. Schweiz. Arch. Tierheilkd 144, 348–355.

10. Furr MO, Murray MJ. (1989). Treatment of gastric ulcers in horses with histamine type 2 receptor antagonists. Equine Vet J Suppl 77–79.

11. Hallerbäck B, Solhaug JH, Carling L, Glise H, Hallgren T, Kagevi I, Svedberg LE, Wählby L. (1987). Recurrent ulcer after treatment with cimetidine or sucralfate. Scand. J. Gastroenterol 22, 791–797.

12. Husted L, Jensen TK, Olsen SN, Mølbak L. 2010). Examination of equine glandular stomach lesions for bacteria, including Helicobacter spp by fluorescence in situ hybridisation. BMC Microbiol 10, 84.

13. Israel DM, Hassall E. (1998). Omerprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr 27, 568–579.

14. Jenkins CC, Blackford JT, Andrews F, Frazier DL, Mattsson H, Olovsson SG, Peterson A. (1992). Duration of antisecretory effects of oral omeprazole in horses with chronic gastric cannulae. Equine Veterinary Journal 24, 89–92.

15. Jenkins CC, DeNovo RC, Patton CS, Bright RM, Rohrbach BW. (1991). Comparison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. Am. J. Vet. Res 52, 658–661.

16. Jonsson H, Egenvall A. (2006). Prevalence of gastric ulceration in Swedish Standardbreds in race training. Equine Vet. J 38, 209–213.

17. Kollias-Baker C, Cox K, Jones J. (2001). Evaluation of the effects of omeprazole on physiological indices of performance of horses during incremental treadmill exercise. Vet. Ther 2, 361–369.

18. Larsson H, Mattson H, Sundell G, Carlsson E. (1985). Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of its pharmacological properties in vivo. Scand. J. Gastroenterol. Suppl 108, 23–35.

19. Luthersson N, Nielsen KH, Harris P, Parkin TDH. (2009). The prevalence and anatomical distribution of equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. Equine Vet. J 41, 619–624.

20. MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. (1993). Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc 202, 71–77.

21. MacAllister CG, Sangiah S. (1993). Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. Am. J. Vet. Res 54, 1103–1107.

22. MacAllister CG, Sifferman RL, McClure SR, White GW, Vatistas NJ, Holste JE, Ericcson GF, Cox JL. (1999). Effects of omeprazole paste on healing of spontaneous gastric ulcers in horses and foals: a field trial. Equine Vet J Suppl 77–80.

23. McClure SR, Carithers DS, Gross SJ, Murray MJ. (2005). Gastric ulcer development in horses in a simulated show or training environment. J. Am. Vet. Med. Assoc 227, 775–777.

24. McClure SR, Glickman LT, Glickman NW. (1999). Prevalence of gastric ulcers in show horses. J. Am. Vet. Med. Assoc 215, 1130–1133.

25. Molero Gómez, R. (1997). Situación actual de la utilización del omeprazol en los hospitales españoles. Farm Hosp 21, 257–271.

26. Murray MJ, Grodinsky C. (1992). The effects of famotidine, ranitidine and magnesium hydroxide/aluminium hydroxide on gastric fluid pH in adult horses. Equine Vet J Suppl 52–55.

27. Murray MJ, Haven ML, Eichorn ES, Zhang D, Eagleson J, Hickey GJ. (1997). Effects of omeprazole on healing of naturally-occurring gastric ulcers in thoroughbred racehorses. Equine Vet. J 29, 425–429.

28. Murray MJ, Nout YS, Ward DL. (2001). Endoscopic findings of the gastric antrum and pylorus in horses: 162 cases (1996-2000). J. Vet. Intern. Med 15, 401–406.

29. Navab F, Steingrub J. (1995). Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary? Am. J. Gastroenterol 90, 708–712.

30. Nieto JE, Spier S, Pipers FS, Stanley S, Aleman MR, Smith DC, Snyder JR (2002). Comparison of paste and suspension formulations of omeprazole in the healing of gastric ulcers in racehorses in active training. J. Am. Vet. Med. Assoc 221, 1139–1143.

31. Orsini JA, Haddock M, Stine L, Sullivan EK, Rabuffo TS, Smith G. (2003). Odds of moderate or severe gastric ulceration in racehorses receiving antiulcermedications. J. Am. Vet. Med. Assoc 223, 336–339.

32. Peredo G María Soledad, H.D.P. (2004). Inhibidores de la bomba de protones en Pediatría: Una batalla ganada contra la acidez. Rev. chil. pediatr. 75, 217–224.

33. Sachs G, Shin JM, Hunt R. (2010). Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. Curr Gastroenterol Rep 12, 437–447.

34. Sandin A, Andrews, FM, Nadeau JA, Nilsson G. (2000). Effect of nervous excitation on acid secretion in horses. Acta Physiol. Scand 168, 437–442.

35. Sandin A, Skidell J, Häggström J, Girma K, Nilsson G. (1999). Post-mortem findings of gastric ulcers in Swedish horses up to one year of age: a retrospective study 1924-1996. Acta Vet. Scand 40, 109–120.

36. Sangiah S, McAllister CC, Amouzadeh HR. (1988). Effects of cimetidine and ranitidine on basal gastric pH, free and total acid contents in horses. Res. Vet. Sci 45, 291–295.

37. Téllez E, Ocampo L, Bernad M, Sumano H. (2005). Pharmacodynamic study of a long-acting parenteral formulation of omeprazole in horses. J. Vet. Pharmacol. Ther 28, 587–589.

38 Vatistas NJ, Snyder JR, Carlson G, Johnson B, Arthur RM, Thurmond M, Zhou H, Lloyd KL. (1999). Cross-sectional study of gastric ulcers of the squamous mucosa in thoroughbred racehorses. Equine Vet J Suppl 34–39.

39. Videla R, Andrews FM. (2009). New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. Vet. Clin. North Am. Equine Pract 25, 283–301.

40. Videla R, Sommardahl CS, Elliott SB, Vasili A, Andrews FM. (2011). Effects of Intravenously Administered Esomeprazole Sodium on Gastric Juice pH in Adult Female Horses. J. Vet. Intern. Med 25, 558–562.

41. Van den Wollenberg L, Sloet Van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. (2000). [Gastric ulceration in horses: etiology, diagnosis, and therapy: a review]. Tijdschr Diergeneeskd 125, 642–647.