

De l'evidència a la pràctica clínica

En quin horari es millor prendre omeprazole si presentes dispèpsia funcional: matí o nit?

Roser Casals Felip¹ i María Suárez¹

¹ EAP Gòtic. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Publicat: 1 d'abril 2008

Aquest article està disponible a

<http://pub.bsalut.net/butlleti/vol26/iss1/2>

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

Introducció i hipòtesis de recerca

La dispèpsia, segons els criteris de Roma de l'any 1999¹, es defineix com qualsevol dolor o molèstia persistent o recurrent, com pot ser inflor abdominal, sacietat precoç, distensió o nàusea, localitzada en la part central superior de l'abdomen. Per pensar que es tracta de dispèpsia funcional i no orgànica ha de tenir una durada mínima de 12 setmanes durant els últims 12 mesos, amb fibrogastrososcòpia digestiva alta (FGD) normal, que no s'alleugin amb la defecació i que no hi hagi canvis en el ritme deposicional.

Hi ha uns signes i símptomes d'alarma, com edat major de 45-50 anys, disfàgia, vòmits repetits, evidència d'hemorragia digestiva alta o baixa, anèmia, pèrdua de pes no explicada, massa palpable, ús d'AINE, dolor nocturn, fracàs terapèutic previ i història familiar de càncer gàstric que ens ha de fer pensar amb la presència de malaltia orgànica i la realització d'un estudi endoscòpic inicial². Si no existeixen aquests signes o símptomes d'alarma, les guies de pràctica clínica aconsellen tractament empíric amb inhibidors de la bomba de protons³ (IBP), sense realització de proves complementàries 2, però en canvi, no donen cap indicació de si existeix un horari de major efectivitat.

Els IBP són fàrmacs utilitzats de manera generalitzada amb un grau d'evidència A en el tractament empíric dels pacients amb símptomes de Malaltia per Reflux Gastroesofàgic (RGE)⁴ sense fer referència als pacients amb clínica compatible amb dispèpsia funcional. Tradicionalment el tractament amb omeprazole s'ha recomanat al matí per diversos motius: estudis farmacocinètics van demostrar una millor biodisponibilitat en la dosi del matí comparant-la amb la dosi de la nit⁵, la ingesta del medicament amb aliment (com per exemple l'esmorzar) podia ser necessari per la supressió òptima de l'àcid gàstric⁶, i per últim semblava l'opció més encertada quan la majoria dels pacients amb reflux tenien predominantment reflux postpandrial. D'altra banda, s'ha observat que menys de la meitat de pacients amb RGE amb signes típics desenvolupen complicacions⁷.

L'exposició a l'àcid durant el període nocturn (AGN) s'ha demostrat en diferents estudis que contribueix al desenvolupament d'esofagitis⁹⁻¹⁰ metaplàsia de Barret i ulceracions¹¹. Els símptomes per RGE que semblaven tenir una forta relació amb adenocarcinoma esofàgic¹² no són un bon marcador per valorar l'exposició al AGN o per valorar el risc de complicacions, ja que pacients amb esòfag de Barret pateixen una disminució en la sensibilitat a l'àcid i es tornen asimptomàtics tot i que l'exposició és contínua¹³. També s'han observat diferències en el llindar de la sensibilitat per un mateix PH¹⁴.

Davant d'aquesta evidència la nostra pregunta és la següent:

En pacients amb dispèpsia, sense factors de risc ni signes d'alarma, hi ha diferències quant al control simptomàtic en les diferents administracions horàries, matí o tarda, dels IBP?

Elements de la pregunta clínica

Problema de salut: dispèpsia funcional

Característiques dels pacients: Adults sense factors de risc ni signes d'alarma.

Intervenció a estudiar: diferències en l'administració IBP durant el període diürn o nocturn.

Mesura de resultat: millora dels símptomes.

Estratègia de recerca

Es va realitzar una cerca en la base de dades primàries Medline-Pubmed utilitzant les paraules clau següents: OMEPERAZOLE, ULCER, SYMPTOMATIC TREATMENT, UNINVESTIGATED DYSPEPSIA, HEART BURN. L'estratègia de cerca es pot veure en la **figura 1**.

Figura 1. L'estratègia de la cerca bibliogràfica.

	PARAULES CLAU	ARTICLES TOTALS	RELACIONATS AMB HORARI D'ADMINISTRACIÓ
Medline- Pubmed	Omeprazole AND Ulcer AND Symptomatic treatment Límits: Meta-Analysis, Practice Guideline	3	2 Revisions sistemàtiques 1 Guia de Pràctica clínica
	Uninvestigated dyspepsia AND Omeprazole	13	3 assaigs clínics
	Heart Burn AND Omeprazole	143	1 assaig clínic

Omeprazole [Mesh] NOT Helicobacter Pylori eradication. Límits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial.	47	4 assaigs clínics
Omeprazole AND Morning administration	127	7 assaigs clínics
Uninvestigated dyspepsia/ Drug Therapy NOT Helicobacter Pylori.	10	3 assaigs clínics

Discussió

Entre tots aquests articles, 9 en total fan referència a l'horari d'administració però són pacients amb malaltia per reflux i no amb dispèpsia funcional. La **figura 2** representa esquemàticament les característiques de cada estudi i els resultats obtinguts en cada un d'ells.

Figura 2. Característiques dels estudis inclosos i els resultats obtinguts en cada un d'ells.

AUTOR	TIPUS	N	MÈTODE	RESULTATS
Yamagata S et al 1992 17	Assaig clínic	13 voluntaris sans	Es va comparar l'efecte inhibidor que es produïa de l'àcid gàstric amb l'administració matí o nit d'IBP 15mg i 20 mg i anti H2	Els IBP 20 mg administrats al matí produeixen una inhibició de l'àcid gàstric durant tot el dia major que en el període nocturn o els anti H2 però l'administració a la nit dels IBP produeix un millor control de l'àcid gàstric nocturn (AGN) que l'administració durant el període diürn.
Chiverton SG et al 1992 18	Assaig clínic	6 pacients amb úlcera duodenal	Es va comparar els efectes del placebo i 20 mg d'omeprazole administrats matí o nit. Es mesuren els nivells d'àcid gàstric, els nivells de gastrina plasmàtica i els nivells d'omeprazole en sang.	S'observa una gran variabilitat individual de l'àcid gàstric en resposta al tractament amb omeprazole.
Hongo et al 1992 19	Assaig clínic	8 pacients sans	S'administrà lansoprazole 30 mg durant 7 dies matí o nit per observar les diferències en el control del PH gàstric durant les 24 hores.	L'administració de lansoprazole al matí o a la nit redueixen el PH gàstric mig sense trobar diferències entre aquestes dues administracions.
Hendel J et al 1995 20	Assaig clínic Cross-over	17 p amb RGE	Comparà l'efecte de l'administració de 40 mg d'omeprazole al matí o a la nit sobre el PH gàstric i esofàgic.	La dosi diürna és més efectiva en el control del PH durant el període diürn però la administració entre les 21:00-23:00 redueix millor l'àcid gàstric nocturn
Mussig S et al 1997 21	Assaig clínic	20 voluntaris sans	Se'ls hi administrà 40 mg de pantoprazole matí o tarda per comparar l'efecte en el PH intragàstric	Hi ha una reducció del PH mig gàstric tant en l'administració del matí com el de la nit però hi ha una disminució major estadísticament significativa d'aquest en la dosi del matí respecte a la dosi de la nit.
J.G. Hatlebakk 1998 22	Assaig clínic Cross-over	18 voluntaris sans	S'administrà 3 posologies diferents d'omeprazole. Dos consistien en administració de 40mg d'omeprazole, al matí i o a la tarda. La tercera posologia consistia en donar dos dosis d'omeprazole de 20mg al matí i a la tarda.	No es van observar diferències en el control del PH diürn entre l'administració d'omeprazole 40mg al matí, a la nit o 20mg m/n. En canvi l'administració nocturna o m/n disminueix la duració, el % de temps amb PH<4 i el PH mig nocturn en relació a la dosi el matí.

Pehlivanov N.D et al 2003 23	Assaig clínic Cross-over	20p amb RGE	S'administrà rabeprazole 20 mg/ dia durant 7 dies durant el període del matí (7-7:30) o el període de la tarda (19-19:30)	En la dosi de la nit hi ha una disminució de l'exposició a AGN i una disminució dels episodis de reflux durant la nit estadísticament significatiu en comparació amb la dosi del matí. En canvi el l'àcid gàstric mig no hi ha diferències significatives entre les dues administracions.
Amstrong D et al 2005 24	Assaig clínic Prospectiu, randomitzat, controlat, doble cec	390 p	S'administrà omeprazole 20mg/dia o ranitidina 150mg / 2 cops al dia durant 12 setmanes	Els IBP són més efectius que els Antagonistes del receptors histamínics H2
Wada T et al 2005 25	Assaig clínic	54 p	Es comparà el tractament amb famotidina 20mg/2c dia vers omeprazole 20mg/dia durant 8 setmanes en pacients amb RGE.	No hi ha diferències entre l'administració durant el període diürn o nocturn entre la Famotidina o omeprazole per millorar els símptomes per MRGE

Conclusió

En pacients amb dispèpsia, sense signes d'alarma i sense estudi endoscòpic previ en l'àmbit d'atenció primària, les guies de pràctica clínica recolzen el realitzar tractament de manera empírica amb IBP per millorar els símptomes, però no ens parlen de l'horari d'administració.

Només hi ha estudis que fan referència a l'horari d'administració dels IBP realitzats amb pacients amb RGE, úlcera duodenal o amb pacients sans. En aquest estudis s'observa les diferències entre l'administració dels IBP en diferents períodes del dia i l'efecte sobre l'AGN i el PH gàstric.

En els pacients que necessiten un control estricte dels nivells d'acidesa nocturna com en el cas de l'esòfag de Barret, úlcera esofàgica i esofagitis d'alt grau, davant l'evidència trobada en la recerca, és més efectiva l'administració IBP durant la ingesta de la nit per disminuir l'acidesa gàstrica nocturna.

Hem de tenir en compte que molts d'aquest estudis quan es refereixen a l'hora nocturna, és al voltant de les 19:00 ja que és en el moment que ells realitzen la ingesta. També són estudis que es realitzen en pacients sans, sense reflux molts d'ells, i s'ha de tenir en compte que són estudis duts a terme amb molt pocs individus tot i l'alta prevalença d'aquesta patologia. Dels estudis que s'han trobat realitzats amb pacients amb dispèpsia funcional, no se n'ha dut a terme cap on es valoressin les diferències en el control simptomàtic en les diverses administracions horàries dels IBP.

Implicació en la pràctica clínica

Com que als estudis obtinguts sembla no haver-hi evidència de quin és l'horari millor per a l'administració del tractament dels IBP en pacients amb dispèpsia funcional, és probable que la millor solució pugui ser l'administració depenent del període on el pacient acostumi a presentar dispèpsia.

En el cas que tinguem un pacient amb esòfag de Barret, úlcera esofàgica o esofagitis d'alt grau probablement la millor opció per administrat IBP sigui durant l'horari nocturn per obtenir un millor control de l'àcid gàstric.

Bibliografia

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KI, Malagelada JR, Tytgat GN, Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999; 45 (Suppl2):137-42.
2. <http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/dispepsia/dispepsia.htm>
3. Talley NJ, Valdi N. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol.2005 Oct;100(10):2324-37.
4. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo del Paciente con Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;25(2):85-110
5. Prichard PJ, Yeomans N D, Mihaly G W et al. Omeprazole: A study of its inhibition of gastric PH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. Gastroenterology 1985;88:66-4.
6. Hatlebackk JG, Katz PO, Castell DO. Proton pump inhibitors should be taken with meals for optimal control of

gastric acidity. *Gastroenterology* 1998; 114: A144-5.

7. Van Herwaarden. Diagnosis of reflux disease. *Baillieres best prect res clin gastroenterol* 200;14 (5):759-74
8. Frazzoni M, De Micheli E, Sacarino V. Different Patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1091-8.
9. Hatlebakk JG, Bestard A. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: what observations correlate with gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:760-5
10. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J. Gastroenterol Hepatol* 2001;16(11):1191-6.
11. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28:1184-8
12. Lagergren J, M.D, Bergström Reinhold, D.Ph, Lindgren A, et al. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *NEJM* March 18, 1999;340 (11): 825-831.
13. Katz P.O, Anderson C, Khoury R, Castell D.O. Gastro-esophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12 (12)1231-4.
14. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to Ph in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989 Mar;96 (3) 683-9
15. Donnelian C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatment for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2): CD003245.
16. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults- update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005 Jan;19 (1):15-35.
17. Yamagata S Investigation of the therapeutic use of proton pump inhibitor (OOI) by measurement of 24 hour the intra-gastric PH. *Nippon Rinso.*1992.Jan;50 (1):160-6.
18. Chiverton SG, Howden CW, Burget DW, Hunt RH. Omeprazole (20mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration.
19. Hongo M, Ohara S, Hirasawa Y, Abe S, Asaki S, Toyota T. Effect of lansoprazole on intragastric PH. Comparison between morning and evening dosing.
20. Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995 Dec;9(6):693-7.
21. Mussig S, Witzel L, Luchmann R, Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric PH. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 Jun;9 (6): 599-602
22. Hatlebakk J.G, Katz P.O, Kuo B, Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily.
23. Pehlivanov N.D., Olyae M, Sarosiek I, Mc Callum R.W. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:883-890.
24. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care.- The CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 May 15;21(10):1189-202.
25. Wada T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, et al. Efficacy of famotidine and omeprazole in healing symptoms of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: randomized-controlled study of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun ;21 suppl 2: 2-9.
26. Sander J.O, Veldhuyzen van Zanten, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-1488.