

De la evidencia a la práctica clínica

¿En qué horario es mejor tomar omeprazol si presentas dispepsia funcional: mañana o noche?

Roser Casals Felip¹ Y María Suárez¹

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

Publicado: 1 de abril del 2008
Butlletí 2008,26:1

Éste artículo está disponible en:

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

Es un artículo Open Access distribuït segùn s licència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

Introducción y hipótesis de búsqueda

La dispepsia, según los criterios de Roma del año 1999¹, se define como cualquier dolor o molestia persistente o recurrente, como puede ser abultamiento abdominal, saciedad precoz, distensión o náusea, localizada en la parte central superior del abdomen. Para pensar que se trata de dispepsia funcional y no orgánica debe tener una duración mínima de 12 semanas durante los últimos 12 meses, con fibrogastroscoopia digestiva alta (FGD) normal, que no se alivien con la defecación y que no haya cambios en el ritmo deposicional.

Hay unos signos y síntomas de alarma, como edad mayor de 45-50 años, disfagia, vómitos repetidos, evidencia de hemorragia digestiva alta o baja, anemia, pérdida de peso no explicada, masa palpable, uso de AINE, dolor nocturno, fracaso terapéutico previo e historia familiar de cáncer gástrico que nos debe hacer pensar en la presencia de enfermedad orgánica y la realización de un estudio endoscópico inicial². Si no existen estos signos o síntomas de alarma, las guías de práctica clínica aconsejan tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones³ (IBP), sin realización de pruebas complementarias², pero en cambio, no dan ninguna indicación de si existe un horario de mayor efectividad.

Los IBP son fármacos utilizados de manera generalizada con un grado de evidencia A en el tratamiento empírico de los pacientes con síntomas de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (RGE)⁴ sin hacer referencia a los pacientes con clínica compatible con dispepsia funcional. Tradicionalmente el tratamiento con omeprazol se ha recomendado por la mañana por varios motivos: estudios farmacocinéticos demostraron una mejor biodisponibilidad en la dosis de la mañana comparándola con la dosis de la noche⁵, la ingesta del medicamento con alimento (como por ejemplo en el desayuno) podía ser necesario por la supresión óptima del ácido gástrico⁶, y por último parecía la opción más acertada cuando la mayoría de los pacientes con reflujo tenían predominantemente reflujo postprandial. Por otra parte, se ha observado que menos de la mitad de pacientes con RGE con signos típicos desarrollan complicaciones⁷.

La exposición al ácido durante el periodo nocturno (AGN) se ha demostrado en diferentes estudios que contribuye al desarrollo de esofagitis⁹⁻¹⁰, metaplasia de Barret y ulceraciones¹¹.

Los síntomas por RGE que parecían tener una fuerte relación con adenocarcinoma esofágico¹² no son un buen marcador para valorar la exposición al AGN o para valorar el riesgo de complicaciones, ya que pacientes con esófago de Barret sufren una disminución en la sensibilidad al ácido y se vuelven asintomáticos aunque la exposición sea continua¹³.

- . También se han observado diferencias en el umbral de la sensibilidad por un mismo PH¹⁴.
- . Ante esta evidencia nuestra pregunta es la siguiente:

En pacientes con dispepsia, sin factores de riesgo ni signos de alarma, ¿hay diferencias en cuanto al control sintomático en las diferentes administraciones horarias, mañana o tarde, de los IBP?

Elementos de la pregunta clínica

Problema de salud: dispepsia funcional

Características de los pacientes: Adultos sin factores de riesgo ni signos de alarma.

Intervención a estudiar: diferencias en la administración IBP durante el periodo diurno o nocturno.

Medida de resultado: mejora de los síntomas.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos primarias Medline-Pubmed utilizando las palabras clave siguientes: OMEPRAZOL, ULCER, SYMPTOMATIC TREATMENT, UNINVESTIGATED DYSPEPSIA, HEART BURN. La estrategia de búsqueda se puede ver en la **figura 1**.

Figura 1. La estrategia de la búsqueda bibliográfica.

	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS TOTALES	RELACIONADOS CON HORARIO DE ADMINISTRACIÓN
	Omeprazole AND Ulcer AND Symptomatic treatment Límits: Meta-Analysis, Practice Guideline	3	2 Revisiones sisteméticas 1 Guía de práctica clínica
	Uninvestigated dyspepsia AND Omperazole	13	3 ensayos clínicos
	Heart Burn AND Omperazole	143	1 ensayos clínicos

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

Discusión

Todos estos artículos, 9 en total, hacen referencia al horario de administración pero son pacientes con enfermedad por reflujo y no con dispepsia funcional. La **figura 2** representa esquemáticamente las características de cada estudio y los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

Figura 2. Características de los estudios incluidos y los resultados obtenidos en cada uno de ellos

AUTOR	TIPO	N	MÉTODO	RESULTADOS
Yamagata S et al 1992 17	Assaig clínic	13 voluntaris sans	Se comparó el efecto inhibidor que se producía del ácido gástrico con la administración mañana o noche de IBP 15mg y 20 mg y anti H2	Los IBP 20 mg administrados por la mañana producen una inhibición del ácido gástrico durante todo el día mayor que en el período nocturno o los anti H2 pero la administración por la noche de los IBP producen un mejor control del ácido gástrico nocturno (AGN) que la administración durante el período diurno.
Chiverton SG et al 1992 18	Assaig clínic	6 patients amb úlcera duodenal	Se compararon los efectos del placebo y 20 mg de omeprazole administrados mañana o noche. Se miden los niveles de ácido gástrico, los niveles de gastrina plasmática y los niveles de omeprazol en sangre.	Se observa una gran variabilidad individual del ácido gástrico en respuesta al tratamiento con omeprazol.
Hongo et al 1992 19	Assaig clínic	8 patients sans	Se administró lanzoprazole 30 mg durante 7 días mañana o noche para observar las diferencias en el control del PH gástrico durante les 24 horas.	La administración de lanzoprazole por la mañana o por la noche reducen el PH gástrico medio sin encontrar diferencias entre estas dos administraciones.
Hendel J et al 1995 20	Assaig clínic Cross-over	17 p amb RGE	Se comparó el efecto de la administración de 40 mg de omeprazol por la mañana o por la noche sobre el PH gástrico y esofágico.	La dosis diurna es más efectiva en el control del PH durante el período diurno pero la administración entre las 21:00-23:00 reduce mejor el ácido gástrico nocturno
Mussig S et al 1997 21	Assaig clínic	20 voluntaris sans	Se les administró 40 mg de pantoprazole mañana o tarde para comparar el efecto en el PH intragástrico	Hay una reducción del PH medio gástrico tanto en la administración de la mañana como de la noche pero hay una disminución mayor estadísticamente significativa de este en la dosis de la mañana respecto a la dosis de la noche.

J.G. Hatlebakk 1998 22	Assaig clínic Cross-over	18 voluntaris sans	Se administraron 3 posologías diferentes de omeprazol. Dos consistían en administración de 40mg de omeprazol, por la mañana y/o por la tarde. La tercera posología consistía en dar dos dosis de omeprazol de 20mg por la mañana y por la tarde.	No se observaron diferencias en el control del PH diurno entre la administración de omeprazol 40mg por la mañana, por la noche 20mg m/n. En cambio la administración nocturna o m/n disminuye la duración, el % de tiempo con PH<4 y el PH medio nocturno en relación a la dosis de la mañana.
Pehlivanov N.D et al 2003 23	Assaig clínic Cross-over	20p amb RGE	Se administró rabeprazole 20 mg/ día durante 7 días durante el período de la mañana (7-7:30) o el período de la tarde (19-19:30)	En la dosis de la noche hay una disminución de la exposición a AGN y una disminución de los episodios de reflujo durante la noche estadísticamente significativo en comparación con la dosis de la mañana. En cambio el ácido gástrico medio no hay diferencias significativas entre las dos administraciones.
Amstrong D et al 2005 24	Assaig clínic Prospectiu, randomitzat, controlat, doble cec	390 p	Se administró omeprazol 20mg/día o ranitidina 150mg / 2 veces al día durante 12 semanas	Los IBP son más efectivos que los Antagonistas del receptores histamínicos H2
Wada T et al 2005 25	Assaig clínic	54 p	Se comparó el tratamiento con famotidina 20mg/2c día frente a omeprazol 20mg/día durante 8 semanas en pacientes con RGE.	No hay diferencias entre la administración durante el período diurno o nocturno entre la Famotidina o omeprazol para mejorar los síntomas por MRGE

Conclusión

En pacientes con dispepsia, sin signos de alarma y sin estudio endoscópico previo en el ámbito de atención primaria, las guías de práctica clínica apoyan el hecho de realizar tratamiento de manera empírica con IBP para mejorar los síntomas, pero no nos hablan del horario de administración.

Sólo hay estudios que hacen referencia al horario de administración de los IBP realizados con pacientes con RGE, úlcera duodenal o con pacientes sanos. En este estudios se observa las diferencias entre la administración de los IBP en diferentes periodos del día y el efecto sobre el AGN y el PH gástrico.

En los pacientes que necesitan un control estricto de los niveles de acidez nocturna como en el caso del esófago de Barret, úlcera esofágica y esofagitis de alto grado, ante la evidencia encontrada en la búsqueda, es más efectiva la administración IBP durante la ingesta de la noche para disminuir la acidez gástrica nocturna. Debemos tener en cuenta que muchos de estos estudios cuando se refieren a la hora nocturna, es alrededor de las 19:00 puesto que es en el momento que ellos realizan la ingesta. También son estudios que se realizan en pacientes sanos, muchos de ellos sin reflujo, y se debe tener en cuenta que son estudios llevados a cabo con muy pocos individuos a pesar de la alta prevalencia de esta patología. De los estudios que se han encontrado realizados con pacientes con dispepsia funcional, no se ha llevado a cabo ninguno en que se valoraran las diferencias en el control sintomático en las diversas administraciones horarias de los IBP.

Implicación en la práctica clínica

Como en los estudios obtenidos parece no haber evidencia de cuál es el horario mejor para la administración del tratamiento de los IBP en pacientes con dispepsia funcional, es probable que la mejor solución pueda ser la administración dependiendo del periodo en que el paciente acostumbre a presentar dispepsia.

En el supuesto de que tengamos un paciente con esófago de Barret, úlcera esofágica o esofagitis de alto grado probablemente la mejor opción para administrar IBP sea durante el horario nocturno para obtener un mejor control del ácido gástrico.

Bibliografía

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KI, Malagelada JR, Tytgat GN, Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999; 45 (Supl2):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 omeprazol 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. Amstrong 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, Amstrong 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.