

Comparación del efecto de omeprazol como monoterapia y su combinación con bicarbonato de sodio en el tratamiento de la pirosis moderada a severa: ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego

Comparison of the effect of omeprazole monotherapy and its combination with sodium bicarbonate in the treatment of moderate to severe heartburn: a double-blind, randomized controlled clinical trial

María de Fátima Higuera de la Tijera¹, Gerardo A. Martínez-Moctezuma², Melchor Alpízar-Salazar³, José Flores-Figueroa⁴, Mario González-de la Parra⁵, Alejandra Rosete⁶, Livan Delgado-Roche^{1*}

¹Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Dr. Balmis 148. Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México 06720, México.

²Policlínica San Francisco, Calle Zaragoza 94, Ciudad de Libres, Puebla 73780, México.

³Centro Especializado en Diabetes, Obesidad y Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, S.C., Calle 37, Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11650, México.

⁴JM Research, S.C., Avenida Teopanzolco 217, Cuernavaca, Morelos 62284, México.

⁵Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Adolfo López Mateo 68, Col. Cuajimalpa, Alcaldía Cuajimalpa, Ciudad de México, México 05000, México.

⁶Biokinetics, S.A. de C.V., Privada Jesús del Monte 77, Col. Cuajimalpa, Alcaldía Cuajimalpa, Ciudad de México 05000, México.

Abstract

Heartburn occurs in 75% of patients with digestive discomfort of any origin and is one of the main symptoms of gastroesophageal reflux disease. Treatment focuses on lifestyle modification and symptomatology management with various drugs; when heartburn is moderate to severe, a proton pump inhibitor is more suitable. Omeprazole (OMZ) combined with sodium bicarbonate (BC) has demonstrated significant and sustained suppression of acid secretion. The objective was to compare the effect of sequential OMZ/BC therapy compared to OMZ monotherapy for the improvement of heartburn in Mexican individuals. The study was a double-blind, randomized, controlled, multicenter clinical study including 277 subjects with moderate to severe heartburn. Patients received 7 days of OMZ/BC and 7 days of OMZ (OMZ/BC7) or 14 days of OMZ (OMZ14). The primary endpoint was defined as the change in the number of days a week that the patient has heartburn, it was evaluated at 14 days. Both treatments reduced time (days) with heartburn by less than 4 days (OMZ14 3.9 vs. 4.2 days OMZ/BC7), as well as duration, number of events and intensity of heartburn. The treatments improved the quality of life, and the control of the symptoms. The proportion of adverse events was lower with OMZ/BC. The non-inferiority of OMZ/BC7 with respect to OMZ14 was verified.

Key words: Pyrosis; Omeprazole; Sodium bicarbonate; Drug Combinations.

Conflictos de interés:

Recibido: 27.06.21; Aceptado: 08.02.23

Copyright © 2023 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2023001-05>

Correspondencia a:

Dr. Livan Delgado-Roche

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-5421>

Dirección Médica, Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

E-mail: ldelgado@liomont.com.mx

Resumen

La pirosis se presenta en el 75% de los pacientes con molestias digestivas de cualquier origen y es uno de los principales síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El tratamiento se enfoca en la modificación del estilo de vida y el manejo de la sintomatología con diversos fármacos; cuando la pirosis es moderada a severa, un inhibidor de la bomba de protones es más adecuado. El omeprazol (OMZ) combinado con bicarbonato de sodio (BC) ha demostrado supresión significativa y sostenida de la secreción ácida. El objetivo fue comparar el efecto de la terapia secuencial de OMZ/BC en comparación con el tratamiento continuo de OMZ para la mejoría de la pirosis en individuos mexicanos. Estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado, aleatorizado que incluyó 277 sujetos con pirosis moderada a severa. Los pacientes recibieron 7 días de OMZ/BC y 7 días de OMZ (OMZ/BC7) o 14 días de OMZ (OMZ14). La variable primaria fue definida como el cambio del número de días a la semana que el paciente presenta pirosis, se evaluó a los 14 días. Ambos tratamientos redujeron los días con pirosis en menos 4 días (OMZ14 3,9 vs. 4,2 días OMZ/BC7), así como la duración, el número de eventos e intensidad de la pirosis. Los tratamientos mejoraron los indicadores de calidad de vida, y el control del padecimiento. La proporción de eventos adversos fue menor con OMZ/BC. Se comprobó la no-inferioridad de OMZ/BC7 respecto OMZ14.

Palabras clave: Pirosis; omeprazol; bicarbonato de sodio, combinación de fármacos.

Introducción

La pirosis es un síntoma difuso que se manifiesta como una sensación de ardor retroesternal ascendente e intermitente que puede desplazarse hacia el cuello y la garganta^{1,2}. La pirosis puede presentarse en varios trastornos del tubo digestivo alto, como la dispepsia funcional o la úlcera péptica, y es uno de los principales síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la presencia de pirosis o regurgitación una vez por semana en esta enfermedad tiene una prevalencia del 19,6% al 40% en México^{2,3}, no obstante, la pirosis sola es un síntoma reportado en el 75,2% de los pacientes con molestias digestivas de cualquier origen⁴.

Las modificaciones del estilo de vida son fundamentales para manejar la pirosis y pueden usarse diversos medicamentos de venta libre, las opciones incluyen antiácidos, alginatos o antihistamínicos-H₂ para pirosis leve a moderada y poco frecuente. Sin embargo, cuando la pirosis es moderada a severa, el inhibidor de la bomba de protones (IBP) es el tratamiento de elección, en estos casos deberá considerarse el uso de omeprazol (OMZ) 20 mg⁵.

El OMZ es el único IBP que se ha combinado con un antiácido, el bicarbonato de sodio (BC), a fin de obtener una absorción más rápida y mejorar su biodisponibilidad que la conseguida con las cápsulas de liberación retardada.⁶ Inicialmente la combinación OMZ/BC fue aprobada como suspensión a partir de un polvo soluble en agua, después se desarrolló la formulación en cápsula; su rápida absorción en adultos se ha asociado con un inicio inmediato de la supresión de la acidez gástrica^{6,7}.

La evidencia disponible ha identificado la necesidad de estudios clínicos para verificar la eficacia de esta terapia

combinada⁶. El presente trabajo fue diseñado con el objetivo de comparar el efecto de la terapia secuencial de la combinación OMZ/BC seguida de OMZ en comparación con el tratamiento de OMZ continuo para el alivio de la pirosis en una muestra de pacientes mexicanos adultos. Además, exploramos la duración e intensidad de los eventos de pirosis, los efectos del medicamento sobre el control de los síntomas, la calidad de vida, la satisfacción con el tratamiento y aspectos de seguridad.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio clínico controlado, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, paralelo en 2 brazos, multicéntrico, doble ciego, enmascarado, en el que se incluyeron sujetos hombres y mujeres, que hubiesen presentado pirosis durante al menos 3 días en los últimos 7 días, en cuatro sitios de investigación en México (Registro Nacional de Ensayos Clínicos, COFEPRIS: RNEC2017-LIO-03-16). Se evaluó el efecto sobre la pirosis, el cambio global de los síntomas gastroesofágicos, la calidad de vida y la satisfacción con la terapia de la combinación de OMZ/BC cápsula de 20/1100 mg (Inhibitron® Twit) de Laboratorios Liomont S.A. de C.V. administrada cada 24 horas vía oral durante 7 días, seguido de OMZ cápsula de 20 mg (Inhibitron®) del mismo productor, administrado cada 24 horas durante 7 días (OMZ/BC7) como tratamiento secuencial de prueba, comparado con la terapia de OMZ cápsula de 20 mg (Inhibitron®) administrado cada 24 horas durante 14 días (OMZ14) como tratamiento continuo de referencia en pacientes adultos con edad entre 18 a 55 años que a criterio médico fueran candidatos a recibir tratamiento con los medicamentos del estudio. Se excluyeron

pacientes que tomaran IBP en los últimos 14 días, o que no pudieran cumplir con un periodo de lavado de 7 días, También se excluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que presentaran hipersensibilidad a los fármacos o componentes de la fórmula, o cualquier otra contraindicación según lo describe la información para prescribir autorizada en México. Al iniciar el periodo de intervención del estudio se consideró como medicamento de rescate a una dosis adicional de OMZ 20 mg por razón necesaria, el consumo de cualquier otro IBP o antiácido ameritó el retiro del sujeto. La toma del medicamento en estudio siguió las instrucciones de la información para prescribir en las que se indica la toma por lo menos 1 hora antes de los alimentos. El estudio y todos los documentos entregados o aplicados a los pacientes fueron presentados y autorizados por los respectivos Comités de Investigación y de Ética en Investigación de cada sitio, autorizados ante CONBIOETICA y COFEPRIS con los números de registro: 173300410A0041/2017, 173300912X1964/2017, 173300912X2431/2017, 173300912X2908/2017 y 183300912X0885/2018.

Una vez obtenido el consentimiento de los pacientes se procedió a recabar información mediante historia clínica, exploración física completa y signos vitales. Se recabaron las características basales de los eventos de pirosis, su frecuencia semanal, la duración y la intensidad. Los pacientes fueron capacitados para registrar las características de los eventos de pirosis en un diario, bajo condiciones de vida-real. Se realizó la primera evaluación del Cuestionario sobre alteraciones de reflujo (RDQ)⁸ y de la Escala de evaluación de impacto de la ERGE (GIS), ambas escalas están validadas en el idioma español^{9,19}. El ítem 2 de RDQ fue utilizado para identificar la intensidad de la pirosis moderada, moderada-severa y severa. El tratamiento asignado aleatoriamente, fue entregado para su uso durante 7 días, a partir del primer día de intervención se registró el uso de medicamentos concomitantes para patologías pre-existentes (antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, hormonas tiroideas, entre otros) o por la presencia de eventos adversos.

A los 7 días se volvió a evaluar RDQ y GIS, la exploración física con signos vitales, se entregó el segundo diario y medicamento para la siguiente semana. A los 14 días se evaluaron RDQ, GIS, el cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (TSQM)¹⁰ y datos clínicos para finalizar la intervención del estudio.

La variable primaria de mejoría de síntomas fue definida como el cambio del número de días a la semana que el paciente presenta pirosis, restando los valores basales con los valores de la última visita del paciente a los 14 días de tratamiento, o a los 7 días si no acudió a la evaluación de dos semanas. El procedimiento de imputación de última observación llevada hacia adelante se aplicó únicamente en la variable primaria.

Se realizó un proceso segmentado de aleatorización de los tratamientos en estudio, así cada uno de los pacientes participantes en cada uno de los sitios de investigación tuvo

la misma oportunidad de asignarse a OMZ/BC7 o OMZ14. La lista de aleatorización fue generada por el patrocinador y enviada de forma cegada al sitio para que el investigador asignara de manera cegada los pacientes a cada brazo de tratamiento.

El cálculo del tamaño de la muestra siguió la metodología de Jones et al.¹¹ con la desviación estándar de 2.8 días sin la presencia de eventos (de pirosis), una diferencia mínima de 1 día sin eventos y un poder del 80%, con una significancia estadística del 5%, el tamaño mínimo calculado fue de 125 pacientes por grupo más 10% previsto de abandono o retiro para un total de 140 pacientes por brazo. Un sistema de asignación aleatoria a través de sobres cerrados, designaban el número de kit a entregar al paciente. El cegado para el acondicionamiento del medicamento y sus contenedores fue realizado por el mismo laboratorio productor.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata[®] versión 15 (StataCorp, Texas, Estados Unidos); el programa NCSS[®] 11 (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, Estados Unidos) y el East[®] 6 (Cytel Inc, Estados Unidos) se usaron para los análisis de no-inferioridad y equivalencia. Las variables continuas se describen en medias \pm DE y las categóricas en frecuencias y porcentajes. La comparación de medias, prueba de no-inferioridad y de equivalencia, emplearon la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney para comprobar los límites de significancia. El análisis de las variables ordinales usó la prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia fue establecido al 5% (error Tipo I, $\alpha = 0,05$), excepto para la prueba de no-inferioridad que por ser unilateral su nivel de significancia fue establecido al 2.5% (error Tipo I, $\alpha = 0,025$).

Consideraciones éticas

El estudio se condujo en estricto apego a la Declaración de Helsinki y la normatividad nacional aplicable en materia de bioética. El protocolo de investigación fue previamente aprobado por los Comités de Ética en Investigación y Comités de Investigación institucionales, así como la forma de consentimiento informado, que firmaron todos los participantes en el estudio previo a su inclusión.

Resultados

El tratamiento de referencia OMZ14 se asignó a 139 pacientes y 138 al tratamiento de prueba OMZ/BC7, para un total de 277 pacientes (Figura 1), de los cuáles la mayoría fueron del género femenino ($n = 174, 62,8\%$). El antecedente de algún tipo de alergia se reportó en el 6% de los pacientes. Las características somatométricas y los signos vitales fueron similares en la evaluación basal (Tabla 1) y se mantuvieron sin cambios clínicamente relevantes en las evaluaciones de 7 y 14 días (no se muestran). Veinte pacientes no acudieron

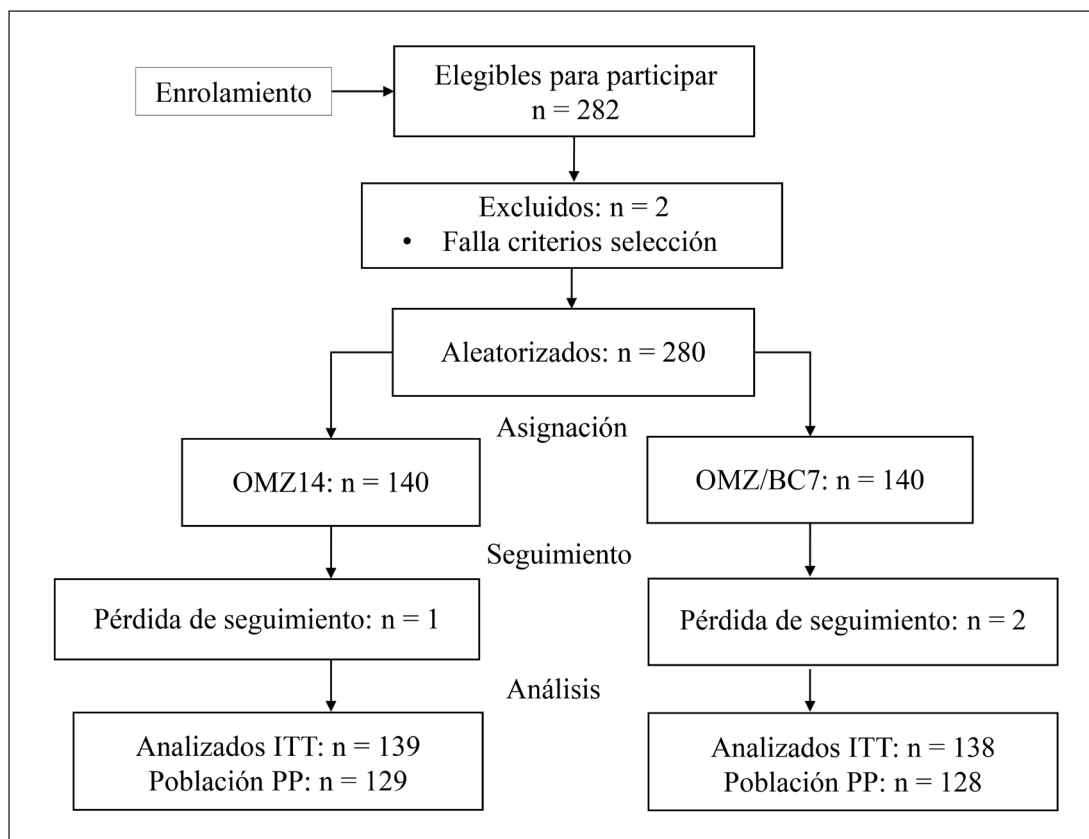


Figura 1. Diagrama CONSORT del estudio clínico. ITT: análisis por intención de tratar, PP: por protocolo.

a la visita programada a los 7 días, por ello el análisis de la variable primaria se llevó a cabo con 257 pacientes (OMZ14 129:128 OMZ/BC7) como población por protocolo.

Se observa el proceso de selección, asignación y análisis de los pacientes en el grupo de monoterapia continua (OMZ14) y en el grupo de combinación secuencial (OMZ/BC7).

Tabla 1. Características de la evaluación basal

Grupo	OMZ14 n = 139	OMZ/BC7 n = 138
Edad, años	39 ± 11	38 ± 11
Estatura, m	1,62 ± 0,08	1,61 ± 0,09
Peso, kg	71,5 ± 15,2	71,1 ± 14,3
IMC, kg/m ²	27,1 ± 5,1	27,3 ± 5,1
Temperatura corporal, °C	36,3 ± 0,3	36,3 ± 0,3
Frecuencia cardiaca, lpm	76,5 ± 9,7	73,4 ± 10,2
Frecuencia respiratoria, rpm	16,9 ± 3,1	17,0 ± 2,6
Presión arterial sistólica, mmHg	119,8 ± 14,6	117,9 ± 13,6
Presión arterial diastólica, mmHg	77,0 ± 8,4	76,2 ± 9,4
Presencia de alguna alergia (%)	8 (5,8)	9 (6,5)

La información se muestra en media ± desviación estándar y en frecuencia (%). IMC: índice de masa corporal, lpm: latidos por minuto, rpm: respiraciones por minuto.

El número de días con pirosis a la semana reportó al inicio una media de 5,6 días (OMZ14 5,5 vs. 5,7 OMZ/BC7), esto disminuyó a los 14 días hasta una media de 1,6 días (OMZ14 1,7 vs. 1,5 OMZ/BC7); ambos tratamientos redujeron alrededor de 4 los días con pirosis a la semana (OMZ14 3,9 vs. 4,2 OMZ/BC7), la prueba de no-inferioridad demostró que la delta o diferencia de medias entre tratamientos fue de 0,343 días con ínfima probabilidad de exceder el margen de inferioridad de 1 día ($p < 0,0001$), es decir, el tratamiento de prueba OMZ/BC7 no es inferior al de referencia OMZ14 (Tabla 2).

Complementariamente, se realizó la prueba de equivalencia con límites de ± 1 día con pirosis a la semana, la probabilidad de exceder el límite inferior ($p < 0,0001$) y superior ($p = 0,011$), comprueba también que OMZ/BC7 es equivalente a OMZ14. Las pruebas de no-inferioridad y equivalencia en su versión no paramétrica también fueron significativas (no se muestran).

El impacto potencial de las variables demográficas y basales se evaluó con un análisis de regresión lineal, considerando como variable dependiente el cambio de días a la semana con pirosis y como variables independientes el tratamiento, sitio de investigación, edad, género, índice de masa corporal (IMC) y valor basal de días a la semana con pirosis. Los días con pirosis basales y el sitio de investigación tuvieron un efecto significativo sobre la variable primaria ($p < 0,0001$ ambos); por un lado, la mayor cantidad de días con pirosis

Tabla 2. Análisis del efecto en la variable primaria

Grupo	OMZ14 n = 129	OMZ/BC7 n = 128	Δ	No-inferioridad IC	p
Días con pirosis	3,891 ± 2,386	4,234 ± 2,186	-0,343	-0,219	< 0,0001

Se muestra la media ± desviación estándar del cambio en los días a la semana con pirosis. El IC corresponde sólo al límite inferior del IC al 97,5%. Significancia (p) con la prueba t de Student. Δ: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza unilateral.

basales permitieron un mayor cambio al final del tratamiento, por otro lado, los pacientes de un sitio registraron más días de pirosis a la semana en la evaluación de 7 días y un menor cambio a los 14 días, se procedió al análisis de no-inferioridad para este sitio (n = 59, p = 0,001) y para el resto por separado (n = 96 + 84 + 38 = 218, p < 0,0001) con lo que se comprobó el resultado de la prueba de no-inferioridad en la muestra completa.

La duración media de los eventos de pirosis se redujo cerca de 60 minutos promedio por evento/semana en ambos tratamientos (OMZ14 61,5 vs. 58,9 OMZ/BC7, p = 0,6915). El número de eventos de pirosis por día fue igual para ambos tratamientos, de 1,2 eventos/día en la semana 1 y de 0,4 eventos/día en la semana 2. La intensidad de la pirosis no demostró asociación significativa entre los cuatro grados de intensidad (ausente, leve, moderada y severa) y los tratamientos (p = 0,701); para fines prácticos, los grados de intensidad moderada y severa se englobaron en un subgrupo (Tabla 3).

Las puntuaciones totales del RDQ redujeron en 33 puntos las alteraciones de reflujo con ambos tratamientos, sin diferencia significativa entre grupos (OMZ14 33,20 vs. 33,21 OMZ/BC7, p = 0,9930). La reducción se observó en cada una

de las puntuaciones de ardor de pecho, dolor de pecho, ardor de estómago, dolor de estómago, sabor ácido y reflujo. Sólo se muestran las puntuaciones globales (Tabla 4).

Las puntuaciones totales del GIS redujeron cerca de 13 puntos el impacto de la enfermedad en ambos tratamientos, sin diferencia significativa entre estos (OMZ14 12,94 vs. 12,47 OMZ/BC7, p = 0,4796). La reducción se observó tanto en los síntomas como en los indicadores de calidad de vida; los síntomas que redujeron puntuación incluyen dolor de pecho, ardor de pecho, sabor ácido, dolor de estómago y garganta inflamada; los indicadores de impacto en calidad de vida que mejoraron fueron los problemas para dormir, problemas para comer o beber, actividades diarias y automedicación. Sólo se muestran las puntuaciones globales (Tabla 4).

El GIS fue transformado en diferentes categorías de control de la ERGE, en la semana 2 se encontró que más del 85% (OMZ14 89,0% vs. 87,7% OMZ/BC7) de los pacientes se clasificaron con este instrumento en las categorías equivalentes a una ERGE bien controlada o muy bien controlada, lo que contrasta con la evaluación basal del 6% de pacientes en esas categorías (no se muestra).

Los puntos porcentuales del TSQM indicaron alto nivel de satisfacción con ambos medicamentos en las tres dimen-

Tabla 3. Cambios en las características de la pirosis

Grupo	OMZ14	OMZ/BC7	p
Duración de los eventos de pirosis, min			
Basal	72,2 ± 74,6	69,9 ± 46,3	-
7 días	25,9 ± 31,5	28,9 ± 46,8	-
14 días	7,3 ± 18,5	7,2 ± 20,4	-
Δ valor basal - 14 días	61,5 ± 58,4	58,9 ± 42,7	0,6915
Número de eventos de pirosis diarios			
7 días	1,2 ± 1,4	1,2 ± 1,7	-
14 días	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,5	-
Intensidad de la pirosis moderada o severa, n (%)			
Basal (n = 139, 138)	139 (100)	138 (100)	-
7 días (n = 129, 128)	63 (48,8)	68 (53,1)	-
14 días (n = 127, 122)	12 (9,5)	7 (5,7)	0,701 †

La información se muestra en media ± desviación estándar y en frecuencia (%). mins: minutos promedio por evento/semana, Δ = diferencia de medias.

†Comparación de los 4 grados de intensidad (ausente, leve, moderada y severa).

Tabla 4. Valores globales de los cuestionarios

Grupo	OMZ14	OMZ/BC7	p
Cuestionario RDQ sobre alteraciones de reflujo, pts			
Basal	39,3	39,1	-
7 días	21,1	20,1	-
14 días	6,8	6,5	-
Δ valor basal - 14 días	33,20	33,21	0,9930
Cuestionario GIS sobre impacto de la enfermedad, pts			
Basal	23,3	22,9	-
7 días	15,2	15,1	-
14 días	10,7	10,8	-
Δ valor basal - 14 días	12,94	12,47	0,4796
Cuestionario TSQM sobre la satisfacción con el medicamento, %			
Efectividad	80,6	78,7	-
Eventos adversos	99,6	100	-
Conveniencia	81,0	80,2	-
Global	84,2	82,3	0,4155

La información se muestra en medias (RDQ, GIS) o porcentaje (TSQM).
pts: puntuación, mins: minutos, Δ = diferencia de medias.

siones del cuestionario (efectividad, eventos adversos, conveniencia) y su evaluación global. La puntuación más alta se obtuvo para la dimensión de eventos adversos, relacionada con la tolerabilidad al tratamiento (Tabla 4).

En los aspectos de seguridad, 17 pacientes reportaron un total de 26 eventos adversos (EA) en ambos tratamientos; 13 pacientes reportaron 20 EA en el grupo OMZ14, y 4 pacientes reportaron 6 EA en el grupo OMZ/BC7. Todos los EA fueron considerados como leves o moderados, ninguno como severo. De los 26 EA sólo 18 se consideraron relacionados a los medicamentos en estudio, y estos fueron reportados en 10 pacientes (flatulencia, meteorismo y diarrea), todos ellos clasificados como trastornos gastrointestinales de acuerdo con lo establecido por MedDRA para la clasificación por órganos y sistemas; 7 pacientes reportaron 13 EA relacionados con OMZ14 (flatulencia 5, meteorismo 5 y diarrea 3), y 3 pacientes reportaron 5 EA relacionados con OMZ/BC7 (flatulencia 2, meteorismo 2 y diarrea 1).

Discusión

Diversos estudios han demostrado que la combinación de omeprazol y bicarbonato interactúan de forma complementaria sobre la potencia del efecto sintomático, dado que la absorción y biodisponibilidad del omeprazol es más rápida en teoría^{6,7,12,13}, sin embargo, no se disponía de un antecedente que confirmara el efecto de dicha combinación comparada con el uso de omeprazol en forma simple, a sabiendas que el efecto primario sigue dependiendo directamente del IBP,

al ser estos menos degradado por los ácidos gástricos. El presente estudio ha comprobado el alivio sintomático de la pirosis en una muestra de hombres y mujeres mexicanos con el uso de un IBP combinado con un antiácido. El objetivo primario se cumplió al comprobar que los dos tratamientos en evaluación reducen la sensación desagradable del síntoma en un promedio de 4 días el número de días a la semana que el paciente presenta pirosis. Los pacientes que abordamos presentaron un cuadro de molestias esofágicas considerables, más severo que la mayoría de pacientes diagnosticados con diversas patologías, como los individuos adultos con esofagitis erosiva en comparación con quienes sufren síntomas típicos de ERGE en 2 o más días por semana¹⁴. Los individuos intervenidos debían tener este grado de severidad en el síntoma de la pirosis para justificar el uso de IBP y observar mejor la magnitud de cambio en la sintomatología, pues se estima que inclusive hasta 40% de los pacientes con síntomas atribuidos a ERGE fallan en responder sintomáticamente a una dosis estándar de IBP; los síntomas persistentes de pirosis y regurgitación se han reportado en un 32% en estudios aleatorizados¹⁴. Nuestro estudio aleatorizado superó esa expectativa con 20 mg de OMZ combinado o simple, observado en la intensidad sintomática de la pirosis, pues como criterio de selección correspondió a los grados moderado y severo en la evaluación basal de todos los pacientes (100%), una semana de tratamiento redujo a la mitad la cantidad de pacientes en esos grados de intensidad, y a las dos semanas menos del 10% seguía en esa intensidad de pirosis, mientras aproximadamente el 60% de los pacientes reportaron la pirosis con el grado de intensidad “ausente” con ambos tratamientos.

Soifier et al, compararon OMZ/BC/alginato en polvo contra OMZ en individuos con pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana, de evolución no menor a tres meses, más enfocado en el carácter crónico o recurrente del padecimiento, y cuya intervención cruzada de 42 días con lavado (90 días en total) comprobó que la combinación triple actuó más rápido para el aliviar los síntomas con la primera dosis del medicamento, promedio 88 minutos con la combinación y 141 minutos con OMZ solo; este grupo de investigadores comprobaron ambos tratamientos redujeron la proporción de pacientes con síntomas de reflujo ácido nocturno, la intensidad de la pirosis y su cantidad de episodios diarios.¹⁵ En general, nuestros resultados coinciden con varios de los cambios reportados con la terapia de OMZ, excepto que la duración de los episodios de pirosis no cambió significativamente en 42 días, sus pacientes también iniciaron con poco más de 60 minutos por episodio, pero después de ambas intervenciones, el tiempo por episodio no fue menor de 50 minutos o de 40 minutos respectivamente (OMZ o triple). En nuestros pacientes, la duración promedio de los eventos de pirosis se redujo cerca de 60 minutos en ambos tratamientos (OMZ o doble), desde poco más de 1 hora por evento al inicio hasta menos de 8 minutos al final de la intervención. Esto puede deberse a diferencias fundamentales de los diseños de cada estudio, nuestros criterios para la muestra reclutaron pacientes con padecimiento agudo o subagudo de severidad elevada, sólo pirosis, mientras Soifier et al. reclutaron pacientes con cronicidad y síntomas mixtos, además, en diez años de distancia entre estos estudios los criterios clínicos y los instrumentos de evaluación utilizados pueden diferir en su sensibilidad. Independientemente de estas diferencias, la información disponible comprueba que OMZ en monoterapia, o terapia combinada doble o triple mejora la sintomatología de regurgitación o pirosis, y que la combinación propone ventajas en la rapidez de acción^{6,7,13,15}. Una limitante en nuestro estudio es que no comprobamos la rapidez de acción de la intervención farmacológica propuesta desde los estudios de fase I que llevaron a Walker et al. a la evaluación de 228 individuos en quienes se observó una tendencia hacia más pacientes con respuesta sostenida por 30 minutos y una mayor proporción de pacientes con alivio total sostenido por 30 minutos en el grupo que recibió OMZ y BC^{6,16}. Por otro lado, en una revisión sistemática de una parte de este mismo grupo de autores se concluyó que se requiere de estudios clínicos adicionales con un mayor número de participantes para verificar la eficacia de la terapia de combinación, el cual fue alcanzado por el presente trabajo con casi 280 individuos, pero a pesar de ello aparentemente aún debe considerarse el error tipo II (tal como en estudios previos) como una razón para el fallo en demostrar diferencia significativa entre los dos tratamientos⁶, por lo tanto, proponemos que el número de pacientes en estudios futuros debe ser mayor.

El cuestionario RDQ consta de 12 ítems en los que se evalúa la frecuencia y la intensidad de la pirosis, regurgitación ácida, así como el dolor epigástrico. La fortaleza de

este instrumento es su sensibilidad a los cambios clínicamente relevantes en la puntuación de evaluación global del tratamiento, particularmente mayor para la pirosis, seguida de la regurgitación y la dispepsia en cuanto a la correlación entre las puntuaciones del cuestionario y la severidad de los síntomas evaluados por el médico, de acuerdo con Shaw et al. la magnitud de cambio en el RDQ es mayor en pacientes con tratamiento activo a base de IBP comparado con pacientes control a base de placebo, lo que puede demostrar cuál tratamiento es superior en estudios comparativos⁸. Nuestras puntuaciones del RDQ se redujeron con similar amplitud en los dos tratamientos activos, tanto la puntuación total como las puntuaciones de los síntomas individuales, lo que refleja la percepción de los pacientes sobre el control de su sintomatología mediante una evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL), coherente con la severidad de síntomas percibida por el médico⁹.

En los criterios de selección de la muestra consideramos a la pirosis como síntoma cardinal para la inclusión al estudio bajo las condiciones de una práctica clínica cotidiana, por ello no tenemos la certeza de los diagnósticos individuales de los pacientes (ERGE, dispepsia, esofagitis, úlcera péptica, etc.) ni su tiempo de evolución, excepto que ninguno se encontró bajo tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* por ser uno de los criterios de exclusión. Una vez que todos los sujetos del estudio recibieron los consejos médicos acerca de los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas, al igual que cualquier paciente en condiciones similares en la consulta habitual, el diagnóstico subyacente no fue el enfoque de la observación dado que nuestro interés se centró en los indicadores indirectos de calidad de vida, los cuáles mejoraron notablemente con ambos tratamientos. El cuestionario GIS se compone de 9 preguntas, entre las cuales, 3 de 5 ítems sobre la frecuencia de síntomas abordan a la pirosis, a pesar de que este instrumento no es específico para nuestro síntoma cardinal, el diseño original del cuestionario GIS se validó para ayudar a los médicos en la identificación de un tratamiento apropiado de la ERGE y para evaluar la respuesta del paciente a dicho tratamiento, por ende, en el presente trabajo la fortaleza del instrumento es sustentada por su utilidad para valorar la carga de enfermedad que representa el impacto de los síntomas en la vida diaria del individuo, entonces el instrumento permite al paciente proveer información al médico sobre cómo el trastorno gastroesofágico afecta su sueño, su trabajo, su actividad física y su vida social¹⁷. Esos fueron los aspectos de interés en nuestro estudio, en el cual observamos mejoría en los indicadores de calidad de vida y en los síntomas evaluados mediante el cuestionario GIS, y confirmamos que el tratamiento de OMZ solo o combinado con BC logró que gran parte de los pacientes se clasificaran con buen o muy buen control de su trastorno gastrointestinal.

Las tres dimensiones del cuestionario TSQM revelaron un alto nivel de satisfacción con ambos medicamentos, especialmente en la dimensión de eventos adversos, con la

puntuación más alta que indica tolerabilidad satisfactoria a los medicamentos de acuerdo con la percepción de los pacientes. La validación de TSQM por Atkinson et al. publicó que la dimensión de eventos adversos es la que más aportó carga sobre la varianza total explicada del cuestionario sobre la satisfacción con las medicaciones, es decir, la información sobre si los EA son molestos, si interfieren sobre la función física y mental, o si impactan en su satisfacción global, contribuyeron de manera importante en el diseño final de las preguntas en el TSQM para enfermedades crónicas y agudas.^{10,18} Creemos que ese fundamento nos aporta un punto fuerte del instrumento que merece una consideración especial porque explica la relevancia de la evaluación subjetiva del paciente acerca de sus EA, los cuales además fueron precisados médicamente para la vigilancia farmacológica.

Por último, en los aspectos de seguridad encontramos que los EA gastrointestinales se confirmaron en 5,0% (7/139) de los pacientes tratados con OMZ simple y en 2,2% (3/138) de aquellos tratados con OMZ/BC secuencial, a pesar de que la percepción de los pacientes no difiere significativamente entre grupos, el registro de farmacovigilancia muestra que aparentemente la combinación tiende a reportar menos EA. Se sabe que con cualquier IBP existe un riesgo mínimo de cefalea, diarrea y dolor abdominal; teóricamente el uso de antiácido tiene el potencial de mejorar los síntomas gastrointestinales, por un lado, esa propiedad es útil cuando los medicamentos combinados complementan sus efectos terapéuticos como el caso de OMZ/BC, por otro lado, cabe mencionar que el BC puede no ser apropiado para pacientes con restricción de sodio, como aquellos con ascitis, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, o hipertensión de difícil control.⁷ Una anamnesis adecuada en la historia clínica, la exploración física, los estudios de imagen y los instrumentos validados son elementos indispensables para recabar la información que permita al médico tomar la mejor decisión terapéutica en los trastornos gastroesofágicos.

Conclusiones

La evaluación comparativa entre las formulaciones determinó que ambas disminuyen los días de pirosis a la semana, se comprobó la no-inferioridad del tratamiento secuencial de prueba con omeprazol/bicarbonato de sodio respecto al tratamiento de referencia con omeprazol simple en el tratamiento sintomático a corto plazo. Los dos medicamentos reducen la frecuencia, duración e intensidad de los eventos de pirosis; también demuestran una mejoría en los indicadores del control de síntomas, de calidad de vida y de satisfacción con el tratamiento sintomático. La presencia de eventos adversos gastrointestinales ocurre en ambos tratamientos, aparentemente su frecuencia es menor con la combinación de omeprazol/bicarbonato de sodio. Y se deberá contraindicar el uso de omeprazol/ bicarbonato de sodio en pacientes con alcalosis metabólica e hipocalcemia.

Referencias

1. Eckstein M. Gastroesophageal Reflux Disease: An Overview. *Sci J Lander College Arts Sci* 2011;5(1).
2. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P. ERGE. Perspectiva mundial sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Latinoam* 2018;29(3):123-46.
3. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernandez MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Diaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(4):208-22.
4. Pérez T, Landskron G, Castro A, Madrid AM. Presencia de síntomas digestivos en el Día Mundial de la Salud Digestiva. *Gastroenterol Latinoam*. 2014;25(3):165-70.
5. Armstrong D, Nakhla N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn: the role of the Canadian pharmacist. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(4):868.
6. Higuera-de-la-Tijera F. Eficacia del tratamiento con omeprazol y bicarbonato de sodio en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: revisión sistemática. *Medwave*. 2018;18(2):e7179.
7. Howden CW. Immediate-Release Omeprazole/Sodium Bicarbonate. *Gastroenterol Hepatol* 2006;2(5):386.
8. Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, et al. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:31.
9. Flook NW, Wiklund I. Accounting for the effect of GERD symptoms on patients' health-related quality of life: supporting optimal disease management by primary care physicians. *Int J Clin Pract* 2007;61(12):2071-8.
10. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
11. Jones R, Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor. *Int J Clin Pract* 2008;62(12):1844-50.
12. Orsi M, Donato G, Busoni V, Naisberg G, Caruso N. Eficacia acidopresora del omeprazol en polvo en lactantes con reflujo gastroesofágico. Estudio piloto. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 42(2):111-8.
13. Sobrino-Cossio S, Teramoto-Matsubara O, Mateos-Perez G, Abdo-Francis JM, Tawil J, Olguin-Ramirez C, et al. La búsqueda del Grial: una carrera por la supresión ácida. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(3):344-56.
14. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46:160-72.
15. Soifer L, Pedrana R, Parrota M, Gadea O, Naisberg G, Caruso N. Terapia a demanda en el reflujo gastroesofágico no erosivo: omeprazol + bicarbonato polvo versus omeprazol cápsulas. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010;40(3):198-205.
16. Walker D, Ng Kwet Shing R, Jones D, Gruss HJ, Regula J. Challenges of correlating pH change with relief of clinical symptoms in gastro esophageal reflux disease: a phase III, randomized study of Zegerid versus Losec. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116308.
17. Louis E, Tack J, Vandenhoven G, Taeter C. Evaluation of the GERD Impact Scale, an international, validated patient questionnaire, in daily

- practice. Results of the ALEGRIA study. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72(1):3-8.
18. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health*. 2005;8:S9-S24.
 19. Nuevo J, Tafalla M, Zapardiel J. Validación del Cuestionario sobre Alteraciones de Reflujo (RDQ) y de la Escala de Impacto de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (GIS) para población española [Validation of the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) and Gastrointestinal Impact Scale (GIS) in patients with gastroesophageal reflux disease in the Spanish population]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(4):264-73. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2008.12.004. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19371971.