

# Capacidad acidopresora del omeprazol 20 mg comprimidos versus pantoprazol 20 y 40 mg comprimidos. Estudio piloto en voluntarios

Dr. Corti, R.,  
Dr. Améndola, R.,  
Dra. Menéndez, Graciela,  
Dra. Diwecj, Judith,  
Dra. Schenone, Liliana,  
Dr. Soutric, J.,  
Dr. Caruso, N.

---

Unidad de Esófago y Estómago. Dpto. Medicina  
Hospital de Gastroenterología "Dr. C. Bonorino  
Udaondo", Ciudad de Buenos Aires.  
Argentina

## SUMMARY

**Objective:** to compare the acid-suppressing capacity of omeprazole (OZ) 20 mg tablets vs pantoprazole (PZ) 20 and 40 mg tablets, in healthy volunteers, with 24-h intragastric pH-metry.

**Material and methods:** open, randomized, cross-over trial in 10 healthy volunteers; on days 0.8 and 22, 24-h intragastric pH-metry. Day 0, basal, thereafter 7 days with OZ or PZ 20 mg/day; day 8, pH-metry, then "wash out" for 7 days and thereafter 7 more days' therapy with PZ or OZ. On day 22 a 24-h intragastric pH control was performed again. In the last treatment stage, all of them were administered pantoprazole 40 mg/day for 8 days again with a 24-h pH recording at the end.

**Results:** 24-h pH-metry expressed as the time (hours) in which the pH was  $\leq 4$  and the values as mean  $\pm$  standard deviation.

BASAL<sup>(1)</sup> 22.12  $\pm$  1.54, POST-OZ<sup>(2)</sup> 9.78  $\pm$  6.72, POST-PZ 20<sup>(3)</sup> 15.65  $\pm$  5.65, POST-PZ 40<sup>(4)</sup> 8.57  $\pm$  5.93.

Statistical evaluation with two way repeated measures ANOVA  $p < 0.0001$ . Newman Keuls post-hoc test: (1) vs (2)  $p < 0.003$ ; (1) vs (3)  $p < 0.03$ ; (2) vs (4) 0.65.

**Conclusions:** according to the results it might be stated that both proton pump inhibitors have acid-suppressing capacity and omeprazole in equal dosis is more effective than pantoprazole as acid-suppressor, with statistically significant differences. There was no difference between 20 mg omeprazole and 40 mg pantoprazole.

**Index:** omeprazole, pantoprazole, intragastric pH-metry.

Acta Gastroent. Lat. Amer. 33:2003

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen los fármacos más utilizados en las últimas tres décadas en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La secreción ácida gástrica es un proceso fisiológico que en los individuos sanos puede presentar respuestas individuales, variando ante determinados estímulos. Escasos estudios han intentado demostrar la capacidad inhibitoria sobre la secreción ácida de los IBP con distintas formas farmacéuticas, en voluntarios sanos.

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la respuesta acidopresora del omeprazol en comprimidos de 20 mg, versus pantoprazol en comprimidos de

20 y 40 mg, en voluntarios sin antecedentes ni patología digestiva actual. Dicha respuesta se determinó, para cada producto o dosis, en función de las modificaciones del pH gástrico obtenidas al cabo de una semana de tratamiento, evaluado mediante pHmetría gástrica continua de 24 horas.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, abierto, cruzado, aleatorizado, comparativo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 10 voluntarios sin antecedentes ni semiología actual de patología digestiva, mayores de 21 años, de ambos sexos.

### Criterios de inclusión:

Voluntarios sin antecedentes ni semiología actual de patología digestiva, mayores de 21 años  
Firma del consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

Embarazo y lactancia.  
Insuficiencia renal o hepática severas.  
Discrasias sanguíneas.  
Ingesta de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas  $H_2$  la semana previa a su inclusión en el protocolo.  
Patología neoplásica del tubo digestivo superior, úlcera gástrica y/o duodenal, sospecha de síndrome de Zollinger Ellison.

### Criterios Éticos:

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de las declaraciones de Helsinki (Edimburgo 2000), Nuremberg, Tokio y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Los voluntarios, firmaron un consentimiento informado, que se les ofreció en forma no inductiva, luego de hacerles conocer los alcances y los riesgos o molestias del estudio, como así también el derecho a retirarse del estudio cuando lo desearan.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Gastroenterología "Dr. Bonorino Udaondo".

Recibió aprobación del Comité de Ética para investigaciones clínicas (CETIN)

La realización del estudio fue informado a la autoridad Sanitaria (ANMAT) según expediente N° 1-47-603-02-7

### Metodología:

Los voluntarios fueron evaluados los días 0 (control basal), y al finalizar cada una de las series de tratamiento.

En la visita del día 0 se llevó a cabo, durante 24 horas, el registro ambulatorio de pH gástrico. Posteriormente (día 1) se les prescribió un comprimido diario de omeprazol 20 mg o pantoprazol 20 mg, según correspondiera, en ayunas y se los citó el día 8 para un nuevo control ambulatorio de pH gástrico por 24 h. El día del estudio de pHmetría gástrica de 24 h, los voluntarios igualmente recibieron la dosis correspondiente al fármaco asignado.

A partir del día 9 y a los efectos de dar lugar al "lavado" del fármaco, se suspendió el mismo y se indicaron antiácidos (hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio) hasta el día 14.

La indicación de antiácidos tuvo por objeto compensar un posible efecto "rebote" de la acidez gástrica debido a la suspensión del inhibidor de la bomba de protones.

El día 15 se invirtió la asignación de los tratamientos y los voluntarios comenzaron a tomar un comprimido diario de pantoprazol 20 mg u omeprazol 20 mg en ayunas, durante 8 días. El día 22 se procedió a un nuevo registro del pH gástrico de 24 hs. El día de la determinación del pH se suministró igualmente el comprimido de pantoprazol u omeprazol correspondiente.

La asignación de los tratamientos se efectuó en forma cruzada y aleatorizada.

En una última etapa de tratamiento todos los voluntarios recibieron pantoprazol 40 mg/día durante 8 días con un nuevo registro de pH de 24 horas.

### Registro de pH gástrico:

Se utilizó un equipo Digitrapper®. Medtronic Inc. Suecia con electrodos nasogástricos de antimonio (Medtronic Inc. Suecia), con registro continuo de 24 horas del pH gástrico. El equipo grafica los valores en un sistema de coordenadas (pH/tiempo) y expresa en porcentaje el tiempo durante el cual el pH gástrico se mantuvo por debajo de 4.

Se compararon los resultados de las determinaciones de pH gástrico de 24 horas de los períodos basal y tratamientos activos, transformando para el análisis estadístico, los porcentajes de tiempo total en horas y minutos, en que el pH se mantuvo  $\leq 4$ .

Los datos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar y se utilizó el Análisis de Varianza de medidas repetidas en un factor (tratamiento) Se aceptaron como estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## EXPERIENCIAS ADVERSAS

### Detección y Documentación de las Experiencias Adversas

Se definió como evento adverso a cualquier evento, inesperado o no, ocurrido durante el ensayo, estuviere

o no relacionado con la droga en estudio. La posibilidad de tal ocurrencia fue evaluada a lo largo del ensayo.

### RESULTADOS

Se incorporaron 10 voluntarios (4 varones) con edades comprendidas entre 23 y 54 años ( $33,9 \pm 10,7$ ).

Los datos individuales relacionados con el tiempo (en horas) en que el pH intragástrico se mantuvo en  $\leq 4,0$  se muestran en la Tabla I.

El tiempo (h) en que el pH intragástrico fue  $\leq 4,0$  mostró diferencias estadísticamente significativas para los diferentes tratamientos:  $22,12 \pm 1,54$  (basal);  $9,78 \pm$

$6,72$  (omeprazol 20 mg);  $15,65 \pm 5,65$  (pantoprazol 20 mg) y  $8,57 \pm 5,93$  (pantoprazol 40 mg)  $p < 0,0001$  ANOVA de dos vías para medidas repetidas.

El análisis "a posteriori" utilizando el test de Student-Newman-Keuls para la diferencia entre los períodos de estudio mostró que los resultados obtenidos con todos los tratamientos fueron estadísticamente significativos respecto al período basal.

Asimismo, los valores de pH intragástrico fueron significativamente mayores durante el tratamiento con omeprazol 20 mg en comparación con pantoprazol 20 mg; en tanto que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de pH intragástrico registrados durante los tratamientos con omeprazol 20

**Tabla N° 1:** Tiempo (h) en que el pH intragástrico se mantuvo en  $\leq 4.0$

Vol N°	Iniciales	Edad	Sexo	Basal Tiempo en h ph<4 en 24 hs	Omeprazol 20 mg Tiempo en h ph<4 en 24 hs	Pantoprazol 20 mg Tiempo en h ph<4 en 24 hs	Pantoprazol 40 mg Tiempo en h ph<4 en 24 hs
1	RYV	28	F	21.84	1.70	15.12	8.45
2	QMM	54	F	23.14	20.62	21.79	20.81
3	LRB	22	F	23.16	11.04	11.71	1.44
4	LMV	38	F	20.81	3.00	8.93	1.61
5	RNR	43	F	22.20	12.14	12.74	13.42
6	MG	44	F	22.97	14.95	23.30	2.69
7	RGF	40	M	23.98	21.19	23.86	20.33
8	RMA	24	M	19.06	12.77	10.42	10.92
9	NPH	23	M	23.42	20.21	21.53	14.88
10	CW	23	M	23.52	2.45	21.41	15.14

Los voluntarios números 2 y 7 no fueron evaluados porque surgieron dudas respecto al cumplimiento de las normas del producto.

**Tabla N° 2:** Newman-Keuls test; Post-Hoc Tests.

	Basal	Omeprazol 20	Pantoprazol 20	Pantoprazol 40
Basal		0.0003	0.02	0.0002
Omeprazol 20	0.0003		0.03	0.65
Pantoprazol 20	0.02	0.03		0.03
Pantoprazol 40	0.0002	0.65	0.03	

Valores expresados como  $p < 0.05$

Tabla N° 3: Comparación de tratamientos

	p < 0.05
Omeprazol 20 mg vs basal	Si
Pantoprazol 20 mg vs basal	Si
Pantoprazol 40 mg vs basal	Si
Omeprazol 20 mg vs pantoprazol 20 mg	Si
Omeprazol 20 mg vs pantoprazol 40 mg	No
Pantoprazol 20 mg vs pantoprazol 40 mg	Si

No se registraron eventos adversos a lo largo de todo el período de estudio

mg y pantoprazol 40 mg. Los resultados se detallan en las Tabla II y III.

### DISCUSIÓN

La secreción ácida gástrica constituye un proceso fisiológico que en personas sanas puede presentar respuestas individuales, variando ante determinados estímulos. Se relaciona con el sexo y las variables antropométricas (edad, talla, peso) y como regla general la secreción ácida suele ser mayor en el hombre, disminuyendo en las edades extremas de la vida. Actualmente, una de las indicaciones de la pHmetría gástrica prolongada es la evaluación de fármacos antiseoretos. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen el grupo farmacológico más utilizado en la última década para el tratamiento de las úlceras tanto gástricas como duodenales y en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estos fármacos presentan una inhibición efectiva de la secreción de ácido de 16 a 21 horas (pH > 2) en las 24 horas; representando una efectividad entre 10 y 100 veces mayor que la obtenida con las dosificaciones estándar de los antagonistas H<sup>2</sup>. No se han descrito casos de rebote, pero por lo general a las 72 horas se restituyen los niveles normales de secreción ácida. La reducción del tiempo que el pH gástrico permanece

por debajo de 4 es fundamental en la curación de las enfermedades como la esofagitis por reflujo, la úlcera gástrica y duodenal. En este último caso estos fármacos al mantener un pH por encima de 4 inician la curación de la enfermedad ulcerosa, inhiben la actividad de la pepsina y otras proteasas gástricas y en el caso de las úlceras complicadas con hemorragia digestiva alta, favorecen la estabilización del coágulo inhibiendo la fibrinólisis. Pocos estudios han intentado demostrar la capacidad inhibitoria sobre la secreción gástrica de los IBP con distintas formas farmacéuticas en voluntarios sanos. En este estudio hemos comparado omeprazol en comprimidos de 20 mg versus pantoprazol en comprimidos de 20 mg y 40 mg.

### CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en el presente estudio donde se comparó la capacidad de omeprazol y pantoprazol en reducir el tiempo (h) en que el pH intragástrico se encuentra por debajo de un valor de corte de 4,0 muestran que omeprazol 20 mg es superior a pantoprazol 20 mg en su capacidad acidopresora y similar a pantoprazol 40 mg. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los comprimidos de omeprazol 20 mg y los comprimidos de pantoprazol 40 mg.

**Objetivo:** comparar la capacidad acidopresora de omeprazol (OZ) comprimidos de 20 mg versus pantoprazol (PZ) comprimidos de 20 y 40 mg, en voluntarios sanos, con pHmetría gástrica de 24 horas.

**Material y Métodos:** ensayo abierto, cruzado con asignación aleatoria, con 10 voluntarios sanos; en días 0, 8 y 22 pHmetría gástrica/24 horas. Día 0 pH basal, luego 7 días con OZ o PZ 20 mg diarios; día 8 pHmetría, luego "wash out" durante 7 días y posteriormente 7 días más de tratamiento con PZ u OZ. El día 22 se llevó a cabo un nuevo control de pH gástrico/24 horas. En la última etapa de tratamiento, todos recibieron pantoprazol 40 mg/día durante 8 días con nuevo registro de pH /24 horas al finalizar.

**Resultados:** pHmetría de 24 horas expresada en tiempo (horas) en que el pH fue ≤ 4 y los valores en Media ± Desvío estándar.

Resumen

BASAL <sup>(1)</sup>	POST-OZ <sup>(2)</sup>	POST-PZ 20 <sup>(3)</sup>	POST-PZ 40 <sup>(4)</sup>
22,12 ± 1,54	9,78 ± 6,72	15,65 ± 5,65	8,57 ± 5,93

Evaluación estadística con Anova de dos vías para medidas repetidas  $p < 0,0001$ . Test post-hoc de Newman Keuls: (1) vs (2)  $p < 0,003$ ; (1) vs (3)  $p < 0,02$ ; (2) vs (3)  $p < 0,03$ ; (2) vs (4) 0,65.

**Conclusiones:** de acuerdo a los resultados podría afirmarse que ambos inhibidores de la bomba de protones tienen capacidad ácidosupresora y el omeprazol en igual dosis es más eficaz que el pantoprazol como ácidosupresor con diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias entre omeprazol 20 mg y pantoprazol 40 mg.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Sachs George. *The regulation of acid gastric secretion*. Irvin M. Modlin, George Sachs. *Acid Related Diseases, Biology and Treatment*. Edit: Verlag Gmb H. D. Konstanz. Chapter 2; 61 – 91. Alemania 1.998.
- 2 - Feldman M. *Gastric secretion: Normal and Abnormal*. Chapter 38; 587 – 599. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Volume 1. Edit: W. B. Saunders. Phyladelphia. 1.998.
- 3 - Hersey, S.J. and Sachs G. G. *Gastric acid secretion*. *Physiology Rev*. 75: 155. 1.995.
- 4 - Sachs, G., Prinz, Ch., Hersey, SJ.: *Acid related disorders. Mystery to mechanisms. Mechanism to management*. Sushu Publishing Inc. USA, 1995.
- 5 - Gómez, N.: *Farmacología de la función gastrointestinal*. Panamericano Formas e Impresores SA. Colombia, 2002.
- 6 - Corti, RE.: *Estado actual de la terapéutica de la enfermedad ulcerosa péptica*. Actas Congreso Panamericano de gastroenterología, Perú, 2002.
- 7 - Corti, RE.; Musi, AO.; Ferro, FE.: *Fisiología de la secreción ácida gástrica*. En *Enfermedades del Esófago, Estómago y Duodeno*. Ed. Akadia, Buenos Aires, 1991.
- 8 - Corti, RE.: *Enfermedad ulcerosa péptica. Adelantos en etiopatogenia y fisiopatología. Rol del helicobacter pylori*. Puesta al día. Adelantos en Gastroenterología, Buenos Aires, 1995.
- 9 - *Pantoprazole. Drugs of today*. Ed. Prous Science, Barcelona, 1999.
- 10 - Pechini, P., Katz, P, Bracy, NA.: *Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors*. *Am. J. Gastroenterol.* ; 93: 763-767, 1998.
- 11 - Corti, RE.: *Alternativas terapéuticas en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal*. Avances en medicina II. Congreso Nacional de Medicina II. Ed. Gráfica Antonelli, Buenos Aires, 1993.
- 12 - Corti, RE.: *Terapéutica de la enfermedad ulcerosa péptica. Foco en los IBP*. Actas Congreso Argentina de Gastroenterología, Buenos Aires, 1991.
- 13 - Banadell, LB.; Faulds, D.; Mc Tavish, D.. *Omeprazole: an update review of its pharmacology and therapeutic use in acid related disorders*. *Drugs* ; 42: 138-170, 1991
- 14 - Maton, PN.: *Omeprazole*. *N. Eng. J. Med.* ; 324: 965-971, 1991.
- 15 - Walan, A.: *Clinical development programme of omeprazole*. *Digestion* ; (suppl 1) 47: 54, 1990.
- 16 - Hirshowitz, BI; Keeling, D.; Lewin, MJ.: *Pharmacological aspects of acid secretion*. *Dig Dis Sci* ; (suppl) : 3-23, 1995.
- 17 - Hersey, SJ.; Sachs, G.: *Gastric acid secretion*. *Physiol Revue* ; 75: 155-189, 1995.
- 18 - Radhofer-Welte, S.: *Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man*. *Drugs of today* ; 35 (10) : 765-772, 1999.
- 19 - Welage, LS.: *Pharmacologic features of PPIs and their relevance to clinical practice*. Symposium AGA, Atlanta, 2001.
- 20 - Wbolfe, MM.: *From pharmacology to the clinical arena*. Symposium AGA, Atlanta, 2001.

## SEPARATA

Dr. Rodolfo Corti  
 Caseros 2061, 4º piso  
 1264 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: 4306-4640/44  
 e-mail: rodolfocorti@hotmail.com