

## UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DEL OMEPRAZOL

**Molero Gómez, R.**, Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.; **Sacristán de Lama, M.<sup>a</sup> P.**, Hospital de San Agustín. Avilés.; **López Arranz, C.**, Hospital General del Insalud. Segovia;  
**Mangues Bafalluy, I.**, Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. **Socias Manzano, M.<sup>a</sup> S.**, Hospital Clínico Universitario. San Cecilio. Granada; **Piñeiro Corrales, G.**, Hospital General y Provincial. Pontevedra.

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica

### Palabras clave:

Omeprazol, antiulceroso, inhibidor bomba protones, revisión bibliográfica.

### Resumen:

Dada la dificultad que nos encontramos para fijar con anterioridad las indicaciones de uso del omeprazol, puesto que existen escasos ensayos clínicos controlados, en ocasiones con un número insuficiente de enfermos y ausencia de resultados uniformes sobre la efectividad del fármaco, la Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (CTEV), realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre el omeprazol (las principales fuentes revisadas para la búsqueda fueron: Iowa Drug Information Service —IDIS—, Medline, Inpharma, Micromedex e International Pharmaceutical Abstracts —IPA—), previa a la realización del estudio de utilización del omeprazol en los hospitales españoles, con el fin de poder fijar y clasificar correctamente todas las indicaciones correctas o no de este medicamento.

### Palabras clave:

Omeprazol. Antiulcer agent. Proton pump inhibitor. Bibliographic review.

### Summary:

It is difficult to determine the indications for omeprazol use because there are few controlled clinical trials. Available studies sometimes have an too few patients a a lack of uniform results on drug effectiveness. The Technical Commission for Therapeutic Evaluation (TCEV) made a bibliographic review of the scientific literature on ome-

prazol (the main sources were the Iowa Drug Information Service —IDIS—, Medline, Inpharma, Micromedex, and International Pharmaceutical Abstracts —IPA—) before studying omeprazol use in Spanish hospitals in order to determine and classify the correct and incorrect indications for omeprazol.

Farm Hosp 1997; 21: 243-256

## INTRODUCCIÓN

Las úlceras gastroduodenales son una patología crónica que cursa con brotes por lo que además de tratar éstos hay que implantar terapias de mantenimiento. Estas enfermedades son consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gastrointestinal y los factores de agresión de la misma, tales como la secreción ácida y la pepsina. En úlceras duodenales predominan los factores de agresión y en

úlceras gástricas, el problema fundamental es una disminución de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica.

Los factores que desencadenan la aparición de úlceras son los estados de hipertensión gástrica, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o, con menor frecuencia, el de corticoides y la infección por *Helicobacter pylori*. Otros factores de riesgo son el tabaco, el alcohol, el estrés, algunos alimentos, etc. (1). Para suprimir la hipersecreción gástrica se ha recomendado durante mucho tiempo el empleo de neutralizantes que aunque son eficaces, provocan efecto de rebote por su contenido en calcio, lo que también sucede con la ingestión de leche que, además, tiene un alto contenido proteico. Dentro de los grupos terapéuticos de los supresores de la hipersecreción gástrica y/o de los an-

*Correspondencia:* Rafael Molero Gómez. Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Fecha de recepción: 26-9-1997.

tiulcerosos, existen fármacos que actúan sobre la acidez y otros que actúan manteniendo la integridad de la mucosa gastrointestinal, en ambos casos, por diferentes mecanismos. Entre los que controlan la acidez gástrica cabe citar los neutralizantes del jugo gástrico, los inhibidores de la secreción ácida gástrica, los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores de la degranulación de los mastocitos y las prostaglandinas y análogos. Los fármacos que mantienen la integridad de la mucosa son los denominados protectores de la mucosa.

El uso de gastroprotectores no está protocolizado en la mayoría de los centros sanitarios, como tampoco lo está su empleo en enfermedades que cursan con trastornos gastrointestinales. Es sobradamente conocido que ante la falta de protocolos; la utilización de un determinado medicamento para controlar estados patológicos en los que puede ser más adecuado otro citoprotector, no sólo afecta a la posibilidad de aparición de efectos indeseables sino que también tiene una importancia económica.

Debido a que el omeprazol desde su comercialización en diferentes países se ha convertido en uno de los medicamentos antiulcerosos más utilizados y que hasta ahora existían escasos ensayos clínicos controlados y un número insuficiente de enfermos para sustentar las indicaciones adecuadas del omeprazol, situación que en muchos casos persiste todavía, con ausencia de criterios uniformes sobre el fármaco en los trabajos publicados y en lo que se refiere a indicaciones (perfectamente establecidas, dudosas, controvertidas, necesarias de mayor número de estudios experimentales), a dosificación, a duración de los tratamientos, a vías óptimas de administración, etc. Con un problema añadido en nuestro país y es que las distintas especialidades farmacéuticas no presentan homogeneidad en las indicaciones aprobadas por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, ni en el contenido de los folletos informativos.

Estas consideraciones han llevado a la Comisión de Evaluación Terapéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria al interés de estudiar la posible implantación de normativas y/o protocolos de uso terapéutico del omeprazol, que, a ser posible sirvieran para el empleo de otros fármacos del grupo (inhibidores de la bomba de protones), ya que, tanto por razones de índole terapéutica como por factores económicos, estos fármacos necesitan que se regule su empleo.

Con el fin de conseguir una mejor utilización de estos fármacos debería considerarse la normativa de la American Society of Hospital Pharmacist sobre el papel del farmacéutico en la evaluación (2), en la que sugiere que las evaluaciones deben ser predominantemente cualitativas, enfocadas hacia la racionalidad del uso del medicamento y aporta siete razones por las que deben seleccionarse los fármacos para evaluar:

1. Reacciones adversas o interacciones, conocidas o sospechadas, con otros fármacos y/o alimentos.
2. Utilización en el tratamiento de enfermos que puedan tener un alto riesgo de reacciones adversas a medicamentos.
3. Fármacos prescritos con frecuencia o caros.

4. Sustancias potencialmente tóxicas o que causen molestias a las dosis terapéuticas usuales.

5. Medicamentos más eficaces cuando se utilizan de una forma específica.

6. Medicamentos que han de ser evaluados para su posible inclusión, adición o permanencia en el Formulario de medicamentos.

7. Fármacos seleccionados mediante un método protocolizado, para su evaluación.

Este trabajo aborda una revisión bibliográfica de la utilidad del omeprazol con objeto de poder establecer una serie de recomendaciones para su uso, así como los regímenes de dosificación para las distintas indicaciones en las que pueda utilizarse.

## CARACTERÍSTICAS DEL OMEPRAZOL

El omeprazol es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad en su acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada, en animales y en el hombre. Constituye el primer elemento de una serie de nuevos fármacos antiulcerosos cuyo mecanismo único de actuación para reducir la secreción ácida es la inhibición de la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa o (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)ATPasa gástrica (enzima inhibitoria de la bomba de protones de las células parietales u oxínticas, gástricas); su selectividad de acción se basa en que sólo actúa sobre la enzima de origen gástrico. La actuación de la bomba de protones se produce en la fase final común de los procesos secretores gástricos, de lo que se infiere que el omeprazol puede reducir la acidez intragástrica, independientemente de la naturaleza del estímulo primario.

La inhibición de la acidez gástrica es un potente indicador de la utilidad terapéutica de los fármacos antiulcerosos y, por tanto, se considera que el omeprazol es una herramienta importante en el tratamiento de las úlceras pépticas (3-11). Es un polvo blanco o blanquecino, cristalino que funde a 155 °C con descomposición, posee carácter básico débil y es libremente soluble en lípidos, etanol y metanol, ligeramente soluble en acetona e isopropanol y muy poco soluble en agua. La estabilidad de la sustancia está en función del pH: se degrada rápidamente en medio ácido, pero permanece prácticamente estable en condiciones alcalinas (12).

## MECANISMO DE ACCIÓN

La bomba de protones es una enzima que utiliza la energía liberada por el metabolismo del ATP para extraer protones (en este caso iones hidrógeno) a través de la membrana, intercambiándolos por iones potasio. Está constituida por dos subunidades: la alfa, de 111.000 dalton que cataliza la hidrólisis de ATP y transporta los iones, y la beta, más pequeña y con función desconocida hasta ahora.

En estados no secretores, la enzima está contenida en vesículas celulares citoplasmáticas carentes de po-

tasio; las membranas vesiculares son impermeables a los iones potásicos, por lo que la bomba está inactiva. La activación de las células parietales mediante el estímulo adecuado, altera las membranas vesiculares y dirige la enzima hacia los canalículos secretores de la membrana plasmática de las células parietales con lo que se expone al contacto con los iones potasio extracelulares y, a consecuencia del incremento asociado de la permeabilidad de la membrana al potasio, las células son capaces de segregar ácido hasta conseguir un pH de 1,0.

Existen al menos tres tipos de estimulación: colinérgica o vagal, histaminérgica y gastrinérgica, por lo que cualquier antagonista individual de uno o más de los tres tipos de receptores bloqueará parcialmente la secreción ácida; sin embargo existen datos experimentales que demuestran que el sistema de estimulación por la histamina puede ser dominante debido a que los fármacos antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina son capaces de inhibir en mayor grado la secreción ácida gástrica. Por último, la inhibición de la bomba de protones gástrica, que constituye la fase terminal de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales debe bloquear la secreción ácida gástrica en mayor proporción (3-7).

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4,0. A un pH de aproximadamente 7, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretores de estas células en fase activa, el fármaco está expuesto a pH menor de 2,0 (próximo a 1), a partir del cual el omeprazol se ioniza por un proceso de protonación, originando una molécula activa estable a pH ácido llamada sulfenamida que no es lipofílica y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, siendo acumulado y concentrado en el canalículo.

El omeprazol como tal, es inactivo pero en medio ácido, al pasar a la forma activa sulfenamida, reacciona formando una unión covalente mediante los grupos sulfhidrido (tiol) de los radicales de la cisteína de la superficie extracelular de su subunidad alfa y la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, inhibiendo la actividad de esta última de forma irreversible. Esta acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática. El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el omeprazol, requiere nueva aparición, mediante síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas (7-9).

## CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Se presenta en forma de cápsulas que contienen «pellets» con cubierta gastrorresistente a dosis de 20 mg. También está disponible en forma de inyectable a dosis de 40 mg como polvo sólido para su reconstitución extemporánea. Su estabilidad es función del pH y cuando

se mezcla con vehículos ácidos para su ingestión oral se asegura un período de validez máximo de siete días. Todas las preparaciones deben protegerse de la luz y conservarse entre 15 y 30 °C como máximo.

Las dosis usuales en adultos son de 20 o de 40 mg/día en períodos de dos, cuatro y hasta ocho semanas en tratamientos cortos. En tratamientos prolongados la dosis es de 20 mg/día. Se considera como dosis máxima por día la de 360 mg, aunque se han administrado ocasionalmente dosis mayores. Dosis superiores a 80 mg/día deben ser administradas fraccionadamente porque el mecanismo de acción de la sustancia hace que se desaprovechen cantidades superiores a la indicada por saturación de la membrana celular. La terapia de mantenimiento, autorizada en prevención de recurrencias de esofagitis erosiva y en erradicación de *H. pylori* sólo debe restringirse a estos casos pues, como se observa en el apartado correspondiente a efectos secundarios, la seguridad de uso de omeprazol en tratamientos prolongados no está firmemente establecida. Las dosis óptimas en pediatría (13-15) se han establecido en el intervalo de 0,7 a 3,3 mg/kg/día (media de 1,9 mg/kg/día). En esofagitis de grado 2 o 3 se han administrado dosis de 0,5 mg/kg una vez al día durante seis semanas (20 mg/día/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). Su administración concomitante con antiácidos no altera el perfil del medicamento.

## CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

La exposición del omeprazol al pH gástrico lo degrada en su mayor parte y le confiere una biodisponibilidad escasa, por lo que se formula en gránulos sensibles al pH, capaces de liberar la sustancia exclusivamente cuando los valores de éste sean superiores a 6. Formulado así, la biodisponibilidad del omeprazol aumenta hasta el 50 %. En estas condiciones se absorbe en el intestino y alcanza las células parietales del estómago a través del torrente circulatorio. Las características de absorción son altamente dependientes de las distintas formulaciones, por lo que su biodisponibilidad por vía oral también variará entre los distintos preparados.

La biodisponibilidad del omeprazol y la supresión de la acidez gástrica son iguales cuando se administra el omeprazol oral o por sonda nasogástrica (16). La velocidad, pero no la extensión de la absorción del omeprazol se altera por administración concomitante de alimentos, por ello debe administrarse cuando el estómago esté vacío, preferiblemente por ello al levantarse, sin que influya el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la ingestión posterior de comida (16, 17). La administración del omeprazol en niños, constituye un problema; en primer lugar, aunque hay estudios sobre la administración en pacientes pediátricos, no están establecidas las dosis y en la información del medicamento no se consignan recomendaciones para su empleo en pediatría. Al ser inactivo en medio ácido, si se administra mediante sonda nasogástrica, ésta tiene que llegar al intestino delgado pues la pulverización de los «pellets» gastrorresistentes contenidos en la cápsula deja el principio activo libre a la acción del ju-

go gástrico; se cita como alternativa, la administración de los «pellets» con una bebida de carácter ácido (p. ej., zumos de frutas) con pH inferior a 5,3 en el caso de que el paciente pueda beber.

Si de lo que se trata es de administrar omeprazol a dosis menores, en el servicio farmacéutico puede efectuarse una dilución del contenido de las cápsulas y una posterior reencapsulación en las dosis prescritas. En todo caso, dependiendo del niño, se utilizará la vía intravenosa si no es posible administrar la oral (13).

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) es altamente dependiente de la formulación; es menor de 20 minutos en soluciones orales, de 30 minutos para gránulos de omeprazol no recubiertos y se sitúa entre dos y cinco horas en gránulos con recubrimiento entérico (3). En general se acepta que el pico máximo plasmático se alcanza con mayor frecuencia en los distintos medicamentos sólidos de administración oral a las dos horas de ser administrado y que éste se incrementa durante los primeros días de tratamiento con el fármaco, probablemente porque un incremento de la inhibición secretora ácida gástrica conduce a una menor degradación del omeprazol en el lumen gástrico.

La vida media plasmática del omeprazol es de 60 minutos pero como forma un enlace covalente con la enzima estimuladora de la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene más de 24 horas. Por ello, el grado de inhibición secretora del omeprazol, no se correlaciona con su concentración plasmática sino con el área bajo la curva de concentración plasmática respecto al tiempo.

Prichard et al (16) demostraron que el omeprazol contenido en gránulos de cubierta entérica producía inhibición sostenida de la secreción ácida gástrica a pesar de su errática absorción (3, 12).

Como la sustancia es rápidamente eliminada y su vida media plasmática no cambia significativamente con administraciones repetidas parece que el aumento de la absorción del omeprazol sea autolimitante con lo que no se obtiene excesiva acumulación del fármaco. Esto se correlaciona con los datos farmacodinámicos que indican que la administración diaria repetida de omeprazol origina un aumento del efecto antisecretorio que alcanza la meseta terapéutica entre los tres y los cinco días posteriores al inicio del tratamiento. Por ello se necesitan más estudios para que esta hipótesis sea demostrada (7).

Una dosis simple de 20 mg de omeprazol inhibe en un 6% la secreción ácida gástrica después de las cuatro-seis horas posteriores a su administración y en un 25% pasadas 24 horas. Sin embargo, la administración de una dosis de ranitidina de 150 mg dos veces al día consigue una inhibición de la acidez gástrica más eficaz durante 24 horas que la administración de 20 mg de omeprazol una vez al día.

Si se administran dosis múltiples de 20 mg de omeprazol, la inhibición se incrementa alcanzando niveles inhibitorios estables (en meseta), después de administrar cuatro dosis del fármaco.

Este incremento de actividad se debe, tanto al aumento de biodisponibilidad como a la inhibición de una

mayor cantidad de moléculas de la enzima, ya que el omeprazol como compuesto ácido altamente lábil puede incrementar su propia biodisponibilidad relativa en virtud de su actividad antisecretora que reduce la degradación ácida del medicamento, con la consiguiente elevación de la cantidad absorbida por el intestino. La meseta terapéutica antisecretora cuando se administran 20 mg/día varía ampliamente entre individuos en un intervalo de 35 al 65%. Utilizando dosis más altas de omeprazol la variación interindividual disminuye y la secreción ácida se inhibe en mayor grado. Cuando se interrumpe el tratamiento, han de transcurrir al menos tres días para que la secreción ácida vuelva a los niveles anteriores al tratamiento, sin que se haya producido hasta ahora efecto de rebote (7).

Su modelo de distribución, obtenido administrándolo por vía intravenosa (10 mg) es bicompartmental, con una vida media plasmática que declina rápidamente en la fase de distribución (en el intervalo de 2,1 a 4,3 minutos).

El volumen medio de distribución inicial era de 0,08 l/kg, mientras que su volumen de distribución aparente en el equilibrio de seudodistribución era de 0,31 l/kg. Estos datos indican que el omeprazol sufre una limitada distribución en los tejidos, compatible con su localización mayoritaria en el líquido extracelular que constituye su compartimento central.

A concentraciones situadas en un intervalo terapéutico (0,19 a 19,4 micromoles/l) su fijación a las proteínas plasmáticas está comprendida entre el 95 y el 96%, ligándose principalmente a la albúmina sérica y a la alfa-1 glicoproteína. El omeprazol se elimina rápida y casi completamente por metabolismo. El 60% de los metabolitos se excretan por la orina en las primeras seis horas; en los cuatro días siguientes se elimina hasta un 75-78% de los restantes; aproximadamente un 18-19% de la dosis administrada se excreta en heces después de ser extraídos del plasma sus metabolitos por secreción biliar y expulsados desde la membrana gastrointestinal. En su metabolismo interviene ampliamente el sistema del citocromo P-450 hepático por lo que sobre él pueden interaccionar los procesos metabólicos de otros fármacos que utilizan el mismo sistema de transformación. Los metabolitos más importantes del omeprazol en el plasma son: omeprazol sulfona, omeprazol sulfito e hidroxioimeprazol. Ninguno inhibe la secreción ácida gástrica y sufren metabolismo antes de ser excretados.

Su farmacocinética no se altera en pacientes con insuficiencia de la función renal pero, en ancianos y en insuficiencia hepática, el metabolismo del omeprazol se hace más lento y su biodisponibilidad aumenta con respecto a los valores que presentan los adultos; en general no se requiere ningún ajuste de dosificación en estos casos (18).

En niños existen pocos estudios sobre su comportamiento farmacocinético. En 1994, Jacqz et al (19) estudiaron la farmacocinética del omeprazol por vía intravenosa en trece niños críticamente enfermos que formaban un grupo heterogéneo respecto a la edad (0,3 a 19 años); todos los pacientes manifestaban un proceso gastrointestinal agudo en el que estaba implicada la acidez gástrica. En situaciones críticas puede requerirse admi-

nistración intravenosa de omeprazol en niños. En este estudio las dosis administradas se extrapolaron de las correspondientes de adultos. En la mayoría de los trece casos se utilizó el fármaco por fallo de la administración oral de ranitidina o porque ésta no pudo ser administrada por hemorragia y/o enfermedad gastroesofágica grave. Se consideraron en el análisis, las dosis administradas, las funciones individuales hepática, renal y terapia asociada, así como los factores genéticos con el fin de analizar la variabilidad farmacocinética en estos casos.

Se observó un alto aclaramiento para el omeprazol lo que originaba una corta semivida de eliminación. El omeprazol sulfonado se eliminaba más lentamente y los parámetros farmacocinéticos eran similares a los obtenidos en adultos.

Las funciones hepática y renal pueden ser importantes en la variación de la farmacocinética en niños pero no se detectó influencia alguna sobre el comportamiento farmacocinético del omeprazol de los factores anteriormente citados para los que se elaboró un análisis de resultados. El fármaco fue bien tolerado por todos los niños pero los autores indican que es necesario diseñar estudios para determinar la relación dosis-efecto del omeprazol sobre la reducción de la acidez gástrica (19).

## EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Desde 1993 han sido tratados con omeprazol en ensayos clínicos más de 19.000 pacientes, pero sólo en los casos de síndrome de Zollinger-Ellison y en enfermedades con acidez péptica resistente, se ha administrado el fármaco durante períodos de tiempo superiores a unas pocas semanas. La frecuencia de aparición de efectos secundarios debidos al omeprazol, ha sido similar a la que se presentaba administrando placebo o un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina; además no se han detectado anomalías significativas en los resultados de los análisis para detección de las funciones hepática o tiroidea. Aunque el omeprazol posee un pequeño efecto inhibitorio de la síntesis de esteroides corticosuprarrenales ello no redundará en un efecto clínico importante sobre la función adrenérgica o sobre otras funciones endocrinas. El omeprazol está prácticamente libre de efectos secundarios en tratamientos a corto plazo, pero no por ello deja de ser importante vigilar a los pacientes tratados con el medicamento para establecer con mayor exactitud su perfil de seguridad. El omeprazol presenta efectos adversos aislados tales como diarrea, náuseas, cólicos abdominales, pérdida de sensibilidad en las extremidades, debilidad, somnolencia, dolor de cabeza y alteraciones de la piel (21). Suelen ser poco intensos y transitorios por lo que no requieren reducción de la dosis. Menos del 1% de los pacientes tratados con omeprazol presentan pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica pero no se ha podido establecer la relación del fármaco con la aparición de estos efectos (20, 22).

La mayor preocupación en lo que respecta a los efectos secundarios del omeprazol y que aún no puede descartarse en el hombre, radica en que, al estar demostra-

da su capacidad para provocar, después de administraciones continuadas durante períodos de tiempo largos, elevación de los niveles plasmáticos de gastrina y tumores carcinoides gástricos en ratas, es posible que se produzcan efectos análogos en el hombre si el fármaco se administra como terapia de mantenimiento en las enfermedades que cursan con hipersecrección gástrica continuada (7).

Está demostrado que una hipergastrinemia crónica en humanos puede provocar hiperplasia de las células análogas a las enterocromafínicas y tumores carcinoides en el cuerpo del estómago pero son poco frecuentes y en general, de baja malignidad. Se ha establecido que un 5% de los pacientes que presentan atrofia gástrica e hipergastrinemia, con o sin anemia perniciosa, manifiestan hipergastrinemia e hiperplasia de células análogas a las enterocromafínicas y tumores carcinoides. El que en todos los casos se trate de tumores verdaderos o de simples hiperplasias es cuestionable, ya que existen algunos estudios en los que se indica la desaparición de los tumores carcinoides después de efectuar antrectomía y la normalización de la concentración de gastrina plasmática en estos pacientes (22).

El incremento de la concentración de gastrina plasmática en el hombre como respuesta a una inhibición de la secreción ácida gástrica no es tan marcado como en el caso de las ratas. La administración de omeprazol origina un aumento del doble y del cuádruple de las concentraciones de gastrina plasmática en condiciones de ayuno y posprandiales respectivamente; raras veces puede originar un nivel de gastrina diez veces superior al normal. Estas concentraciones vuelven a la normalidad entre las dos y las cuatro semanas de haber cesado el tratamiento con el fármaco.

Los enfermos que presentan síndrome de Zollinger-Ellison son hipergastrinémicos y la mayoría de ellos manifiesta hiperplasia de las células análogas a las enterocromafínicas; un 3% de los mismos presenta tumores carcinoides. No obstante, más del 90% de los tumores carcinoides se desarrollan en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo I (subgrupo que incluye sólo un 25% de todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison). Estos datos sugieren que además de la gastrina existen otros factores tan importantes como ella en la génesis de tumores carcinoides gástricos en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

El incremento del perfil de gastrina en 24 horas en enfermos a los que se administran 20 mg/día de omeprazol fue mucho mayor que el que se presentaba en pacientes que recibieron 150 mg de ranitidina dos veces al día, comparable al de los individuos que han sufrido vagotomía de las células parietales y mucho más bajo que el que presentan los enfermos de anemia perniciosa. Los limitados datos que existen sobre tratamientos de larga duración con omeprazol (de 20 a 60 mg/día) en pacientes con niveles normales de gastrina indican que se produce un rápido incremento de la gastrina (su concentración plasmática aumenta al triple y ocasionalmente puede aumentar diez veces); después de tres meses de tratamiento, pueden estabilizarse los niveles plasmáticos de gastrina o seguir elevándose.

El tratamiento con omeprazol durante seis a 16 semanas no ejerce efecto alguno sobre el número de células endocrinas (incluyen a las análogas enterocromafínicas). Algunos pacientes con acidez péptica resistente tratados con omeprazol durante uno o dos años, aunque no todos, presentan un ligero pero significativo aumento del número de células endocrinas de la mucosa gástrica. En síndrome de Zollinger-Ellison con hipergastrinemia e hiperplasia de células análogas a las enterocromafínicas, el tratamiento con omeprazol (que no altera la concentración plasmática de gastrina en estos casos) durante más de cuatro años no origina un aumento del número de células análogas a las enterocromafínicas (16).

En resumen, aunque la terapia a corto plazo con omeprazol pueda producir aparentemente una ligera hipergastrinemia, puede considerarse como segura. El tratamiento a largo plazo con el fármaco puede producir la suficiente hipergastrinemia para originar hiperplasia de las células análogas a las enterocromafínicas y posibles tumores carcinoides en algunos pacientes. No obstante, son necesarios estudios a largo plazo que establezcan el riesgo de aparición de los enfermos secundarios citados con respecto al beneficio que puede significar el tratamiento con omeprazol (por ejemplo, la implantación de un tratamiento a largo plazo con omeprazol en ancianos con esofagitis grave parece ser seguro, mientras que en un paciente joven se necesita reflexionar entre las ventajas que aportaría dicho tratamiento, el riesgo de aparición de un tumor carcinóide gástrico y la posibilidad de actuar con otros agentes). Se citan hipergastrinemias moderadas en algunos pacientes, especialmente si la dosificación del medicamento es de 40 mg/día (16-24).

En 1984, Sharma et al (25) publicaron que la administración diaria de 30 mg de omeprazol durante dos semanas disminuía significativamente la acidez intragástrica nocturna y producía un aumento significativo del número de bacterias gástricas y de las concentraciones de nitritos y de nitrosamina. Este estudio no se diseñó como ensayo clínico controlado, por lo que sus resultados no son concluyentes. Como indicaban los autores, algunos estudios sugieren que tales compuestos nitrogenados pueden ser carcinogénicos para diferentes órganos de varias especies animales. Está perfectamente establecido que el omeprazol, al igual que los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, inhibe la secreción ácida gástrica por lo que el uso de estos medicamentos está asociado a un incremento reversible de la cantidad de bacterias y de los niveles de nitrosamina en el estómago. Estos cambios conducen, teóricamente, a un mayor riesgo de aparición de infecciones gastrointestinales y de cáncer gástrico. Se ha sugerido que el aumento de la concentración de estos compuestos puede simplemente reflejar una reducción del volumen de secreción gástrica (25) y se han publicado más estudios (3, 25-31) sobre la toxicidad del omeprazol, pero se necesitan en mayor número para que los resultados sean concluyentes. Se ha sugerido que las situaciones de hipergastrinemia crónica pueden constituir un factor de riesgo de aparición de carcinoma de colon; esto puede ser refutado, en apariencia, por el hecho de que no existe incremento en la incidencia de carcinoma de colon en pacientes con anemia perniciosa.

No se han observado efectos adversos relacionados con tratamientos de mantenimiento con omeprazol superiores a ocho años. El ligero incremento de la densidad del volumen de las células agrofílicas (endocrinas) y la extensión de una hiperplasia micronodular de la mucosa oxíntica después de implantar un tratamiento de varios años con omeprazol parece relacionarse con la gravedad de la gastritis y no con la inducción de hipergastrinemia por el fármaco porque se han observado cambios similares con igual frecuencia en pacientes que no recibían medicamentos antisecretores. Los argumentos teóricos frente a los tratamientos prolongados con fármacos de potente acción antisupresora ácida así como las posibles consecuencias del elevado crecimiento de la flora bacteriana gástrica o de la hipergastrinemia, no están basadas en las observaciones clínicas por lo que, por ahora, los datos epidemiológicos son especulativos (23).

Desde 1993, se han notificado a las autoridades sanitarias alemanas la aparición de unos 20 pacientes con efectos adversos neurosensoriales (vértigos, descenso de la agudeza visual o auditiva) relacionados con la administración de omeprazol y que, en algunos casos desembocaron en sordera o ceguera irreversible.

Todos los casos graves aparecieron cuando se administró el fármaco por vía intravenosa a dosis elevadas o excesivas (de hasta seis veces la dosis habitual). La imputabilidad no está clara puesto que los pacientes estaban encamados en reanimación y recibían más medicamentos; un panel de expertos concluyó que no se evidenciaba que el omeprazol tuviera relación con las alteraciones mencionadas (8, 9). En agosto de 1994 las autoridades germanas decidieron suspender durante un año, la comercialización del omeprazol para inyección por vía intravenosa, pero no las preparaciones para infusión (la inyección intravenosa origina concentraciones plasmáticas del fármaco más elevadas que la infusión); además, ordenaban a los laboratorios fabricantes la ejecución de estudios y la inclusión en los folletos de información que alertara a los médicos de la rara posibilidad de aparición de efectos adversos visuales o auditivos, incluso en las formas orales.

Esta decisión se basaba en la aparente dependencia de la dosis respecto a la aparición de efectos secundarios y en la falta de evidencia de que la inyección intravenosa fuera más eficaz que las infusiones (29-31).

En un encuentro extraordinario del «European Committee for Proprietary Medicinal Products» (CPMP) se decidió que «no existía relación causal entre los efectos observados y el uso del omeprazol (11), aunque se recomendaba la administración oral del fármaco y el que se tuviera en cuenta la distinción entre inyección intravenosa e infusión intravenosa. En la práctica, conviene respetar rigurosamente las indicaciones dadas para la forma inyectable (alternativa para los pacientes que momentáneamente no puedan ser tratados por vía oral) y no sobrepasar la posología oficial (40 mg/día en perfusión intravenosa a una velocidad máxima de 4 ml/min) (32). Se revisaron los casos publicados de alteraciones visuales posiblemente atribuibles al uso de omeprazol y se concluyó con que el medicamento no jugaba ningún papel en los efectos oculares (23, 28, 29).

Como la acidez gástrica juega un papel importante en los procesos de absorción del hierro y de la vitamina B<sub>12</sub>, después de determinar los niveles de hierro, ferritina, vitamina B<sub>12</sub>, y de ácido fólico en 75 muestras de suero obtenidas durante tratamientos continuos con omeprazol (6-48 meses después de comenzar el tratamiento) procedentes de 34 pacientes con alteraciones pépticas (fundamentalmente esofagitis por reflujo) se concluyó que no existe mala-absorción de: hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, al menos dentro de los tres a cuatro años iniciales de terapia de mantenimiento con omeprazol (33).

El omeprazol parece ser seguro en niños en terapia a corto plazo, pero su seguridad en tratamientos a largo plazo debe establecerse mediante estudios más amplios que, entre otras cosas, establezcan las posible correlación de los niveles de gastrina con la histología gástrica (13). En un estudio realizado con un niño de tres años con hiperfunción de las células G antrales, hiperpepsinogenia I y úlcera péptica grave refractaria a los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> no se produjeron reacciones adversas durante un período de tres años de tratamiento continuo con el fármaco. Hasta que los adecuados estudios clínicos de tratamientos con omeprazol durante largo tiempo, demuestren que es razonablemente seguro su empleo en pediatría, éste debe limitarse a las situaciones en que exista compromiso vital después de fallar otros tratamientos (15).

Por último, cabe destacar que los efectos adversos que se han observado durante tratamientos con omeprazol a corto plazo tienen una frecuencia de aparición que la que presentan los enfermos tratados con antagonistas H<sub>2</sub> (23).

## INTERACCIONES

El omeprazol interacciona con el sistema del citocromo P-450 hepático e inhibe el metabolismo de algunos fármacos tales como el isómero R de la warfarina, la fenitoína, el diacepam, la antipirina y la aminopirina, pero no de otros medicamentos entre los que cabe destacar propranolol, isómero S de warfarina y teofilina. Como la eliminación de fenitoína y de warfarina se prolonga con la administración concomitante de omeprazol, los pacientes que se encuentren en esta situación deben ser cuidadosamente monitorizados (20, 22, 31).

## INDICACIONES DEL OMEPRAZOL

Las indicaciones aprobadas por la DGFPs para el uso del omeprazol se detallan a continuación, asimismo se incluyen las referencias encontradas en la literatura para cada patología:

### Tratamiento

- Tratamiento de esofagitis por reflujo o reflujo gastroesofágico (9, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 21, 23, 33, 36-56).
- Úlcera duodenal (10, 16, 24, 36, 40, 68, 69, 71-74).
- Úlcera gástrica (8, 10, 16, 21, 22, 24, 36, 40, 46, 68, 69, 71).
- Úlcera duodenal asociada a *H. Pylori* (16, 22, 41, 47, 68, 75-79).

- Síndrome hipersecretor tipo Zollinger-Ellison (10, 16, 22, 36, 40, 71, 79, 106-113).

## Terapia de mantenimiento o preventiva

- Reducción de las recurrencias de la úlcera duodenal (72-74).
- Mantenimiento de la esofagitis por reflujo (14, 33, 50, 52).

El tratamiento por vía intravenosa únicamente se realizará cuando no pueda utilizarse la vía oral.

Las indicaciones están aprobadas para el principio activo, pero no todas las especialidades existentes en el mercado farmacéutico español tienen aprobadas las mismas indicaciones.

*Existen otras indicaciones en las que se ha usado el omeprazol, pero que necesitan más estudios clínicos, como:*

- Citoprotectores en terapias prolongadas con AINE o con otros agentes agresores de la mucosa gastrointestinal (16, 36, 57, 67).
- Hemorragia gastrointestinal aguda alta (16, 64-67).
- Gastritis hipertrófica/hiperplásica (16).
- Gastritis atrófica con o sin alteraciones premalignas de la mucosa (16).
- Linfoma en mucosa asociada a tejido linfoide (linfoma MALT) (16).
- Estrechamiento esofágico (12, 58, 59).
- Esófago de Barret (12, 16, 60-63).
- Enfermedad de Crohn (114-116).
- Síndrome de intestino corto (120).
- Fibrosis quística y esclerodermia, etc. (117-119).
- Gastritis hemorrágica relacionada con estrés (16, 64, 67).

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DEL OMEPRAZOL: REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN PARA LAS DISTINTAS INDICACIONES EN LAS QUE PUEDE UTILIZARSE

La revisión bibliográfica realizada en este trabajo, permite establecer una serie de recomendaciones para uso del omeprazol que se expondrán seguidamente.

### Regímenes de dosificación

#### Adultos

#### TRATAMIENTOS

*Esofagitis erosiva grave* (grado 2 o superior) diagnosticada endoscópicamente: 20 mg/día durante cuatro-ocho semanas (cortos períodos de tiempo) aunque puede aumentarse la dosis a 40 mg/día.

*Reflujo gastroesofágico*: 40 mg/día durante 14 días al menos. Si se utiliza en regímenes de triple terapia se recomienda que se administre sólo durante siete días. En

el raro caso de que un paciente no responda a la terapia después de ocho semanas, puede prolongarse ésta cuatro semanas adicionales. Si hay recurrencia de reflujo gastroesofágico sintomático o grave puede evaluarse la prolongación del tratamiento otras cuatro semanas.

*Úlcera duodenal activa:* la dosis para tratamientos de corta duración (4-8 semanas) es de 20 mg/día. La mayoría de las úlceras cicatrizan en cuatro semanas.

*Reducción de recurrencias de úlceras duodenales:* los laboratorios fabricantes de los preparados recomiendan administrar 40 mg de omeprazol una vez al día junto a 500 mg de claritromicina tres veces al día durante 14 días. Después de los días 15 a 28 siguientes, se recomienda utilizar sólo omeprazol a dosis de 20 mg/día.

*Úlceras gástricas activas benignas:* está aprobado su empleo a dosis de 40 mg/día durante cuatro a ocho semanas. La tasa de cicatrización después de ocho semanas de tratamiento es del 85%.

#### REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN EN ERRADICACIÓN DEL *H. PYLORI*

*Régimen terapéutico doble:* por vía oral, asociado a amoxicilina o a un macrólido (claritromicina o azitromicina). La dosificación en terapia doble, si los efectos secundarios y el cumplimiento por parte del enfermo están controlados, se recomienda el régimen de 40 mg/día de omeprazol asociado a dosis mínimas/día de amoxicilina de 2 g o de 1 g/día de claritromicina durante dos semanas. Las tasas de erradicación, en este caso están en el intervalo del 60 al 80%. La administración de 20 mg de omeprazol cada 12 horas durante 14 días asociada a la de claritromicina (500 mg/3 veces al día) sitúa el rango de erradicación entre el 72 y el 84%. Las tasas de curación más altas se obtienen cuando se administra el omeprazol en una sola dosis.

Asociado a amoxicilina por vía oral: la terapia dual con altas dosis omeprazol (60 a 80 mg al día) en combinación con 2 g al día de amoxicilina consigue tasas de erradicación muy buenas (83,3-85%).

Asociado a claritromicina por vía oral: en pacientes con úlceras duodenales con presencia de *Helicobacter pylori*. Indicación aprobada en España y, en EE.UU. en tratamientos de corta duración (dos a cuatro semanas). Se indica como régimen de dosificación el siguiente: por vía oral a dosis iniciales de 40 mg de omeprazol una vez al día, administrado por la mañana junto a 500 mg de claritromicina tres veces al día, durante 14 días, siguiendo después con 20 mg de omeprazol una vez al día durante el día 15 hasta el 28.

*Regímenes terapéuticos triples:* de omeprazol, claritromicina o azitromicina y un tercer antimicrobiano (p. ej. amoxicilina, metronidazol o tinidazol) consiguen tasas más altas de erradicación (intervalo de erradicación comprendido entre el 86 y el 100%) que con la administración de regímenes dobles. La terapia triple con omeprazol, azitromicina y amoxicilina obtiene una tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* del 91,6% en pacientes con úlcera péptica (duodenal o gástrica). En una meta-análisis de varios regímenes triples, omeprazol y claritromicina más un nitroimidazol (metronidazol o tinida-

zol) manifestó ser más eficaz (tasa de erradicación del 90,9%) que la combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina (tasa de erradicación del 85,3%). Existen diferentes pautas que se exponen a continuación:

a) OMEPRAZOL 20 mg + CLARITROMICINA 500 mg + METRONIDAZOL 800 mg, una vez al día/una semana. Se han realizado 17 estudios con 745 pacientes, 87,5% de erradicación, con un intervalo de confianza de 8,3-91,7. Cumple criterio estándar.

b) OMEPRAZOL 20 mg una vez al día + CLARITROMICINA 250 mg dos veces al día + AMOXICILINA (a las dosis usuales) durante una semana. Con tres estudios con 75 pacientes, se consiguió una tasa de 95,0% de erradicación, con un intervalo de confianza del 83,6-100,0. Cumple criterio estándar (su significación es escasa al existir pocos estudios y pocos enfermos).

*Regímenes terapéuticos cuádruples:* por ejemplo, con subsalicilato de bismuto, metronidazol y tetraciclina. Omeprazol y claritromicina (u otro macrólido tal como la azitromicina) más un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol) parecen producir tasas de erradicación ligeramente más altas que los regímenes que contienen bismuto, aunque ello no esté firmemente establecido.

a) OMEPRAZOL 20 mg + BISMUTO SUBCITRATO COLOIDAL (120 mg cuatro veces al día + METRONIDAZOL (a dosis usuales) + TETRACICLINA (a dosis usuales) durante una semana. Se han realizado ocho estudios con 471 pacientes obteniendo una tasa de erradicación del 97,8% y un intervalo de confianza del 29,3-99,2. Cumple criterio estándar.

*Estados de hipersecreción: terapia de mantenimiento:* se administrará mediante dosis individualizadas en síndrome de Zollinger-Ellison y neoplasias endocrinas múltiples, así como en mastocitosis sistémicas. En España, el régimen de dosificación recomendado en síndrome de Zollinger-Ellison es la administración inicial de 60 mg de omeprazol y el ajuste individual de la dosis que se sitúa entre 20 y 100 mg; no se limita el tiempo de administración del fármaco.

La dosis usual recomendada para la vía intravenosa es de 40 mg que se administrarán en un tiempo comprendido entre 20 y 30 minutos. Las dosis han de individualizarse también en adenomas endocrinos múltiples, se recomienda una dosis en adultos de 60 mg una vez al día, pero se han administrado dosis de omeprazol de hasta 120 mg tres veces por día. En mastocitosis sistémica, la dosis recomendada en adultos es de 60 mg una vez al día, pero se han administrado dosis de omeprazol de hasta 120 mg tres veces por día.

En úlceras pépticas refractarias a otros tratamientos, el omeprazol se administra a dosis de 40 mg/día en pacientes que no responden al tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub> a las dosis usuales (5% de pacientes aproximadamente). Un 95% de los pacientes responde a esta dosis y un 2% adicional lo hace a dosis de 60 mg/día.

En general, se recomiendan las siguientes dosis en terapias de mantenimiento: 20 mg por día en esofagitis erosiva grave grado 3 o mayor y esofagitis complicada, en esofagitis erosiva grave grado 2 en pacientes que han

Tabla 1. Indicaciones de uso aprobadas para omeprazol en distintos países

País	Forma farmacéutica	Indicaciones
Alemania	Cáps. 10/20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD
Australia	Cáps. 10/20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
Austria	Cáps. 10/20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Bélgica	Cáps. 10/20/40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
Canadá	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER
Chequia	Cáps. 10/20 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Dinamarca	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UG, UD, ZE, H.P.
Eslovaquia	Cáps. 20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE
Finlandia	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, ZE, H.P.
Francia	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, ZE, H.P.
Grecia	Cáps. 20/40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Holanda	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
Hungría	Cáps. 20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Islandia	Cáps. 20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Irlanda	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE, ASP Mantenimiento ER, UD, H.P.
Italia	Cáps. 20 mg	ER, UG, UD, ZE, H.P.
Luxemburgo	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
Noruega	Cáps. 10/20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE, H.P. Mantenimiento ER, H.P.
Portugal	Cáps. 20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Rusia	Cáps. 20 mg	ER, UG, UD, ZE
Suecia	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
Suiza	Cáps. 20 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
UK	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, UD, H.P.
USA	Cáps. 10/20/40 mg Inf. 40 mg	ER, UG, UD, ZE Mantenimiento ER, H.P.
Yugoslavia	Cáps. 20 mg	ER, UG, UD, ZE

ER = Esofagitis por reflujo

UG = Úlcera gástrica

UD = Úlcera duodenal

ZE = Síndrome Zollinger-Ellison

H.P. = Erradicación *Helicobacter pilory*

ASP = Riesgo de aspiración del contenido gástrico durante anestesia general

tenido al menos un relapso. No debe utilizarse como terapia de mantenimiento en úlceras duodenales y se recomienda un período de administración de 12 meses de esofagitis. Aún no existen suficientes estudios controlados sobre la eficacia y la seguridad del omeprazol en tratamientos de mantenimiento de esofagitis erosiva durante períodos superiores a 12 meses. Se ha citado con

anterioridad que tratamientos prolongados con omeprazol pueden empeorar la inflamación del tracto gastrointestinal, especialmente en el «corpus» y desarrollar atrofia; no obstante, algunos pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison han sido tratados de forma continuada con omeprazol durante cinco años sin que hayan aparecido efectos secundarios de importancia.

### Dosis usuales en adultos

Para el tratamiento de úlceras duodenales, gástricas, yeyunales o esofágicas: 20 a 30 mg una vez al día antes de las comidas.

Como terapia de mantenimiento en úlcera péptica: 10 mg por día, pero la seguridad y eficacia de este uso no está bien establecida.

En estados de hipersecreción las dosis deben individualizarse hasta conseguir la dosis más pequeña que reduce la secreción basal gástrica a una velocidad de al menos 10 mmol/hora (10 mEq/hora). La dosis inicial es generalmente de 60 mg una vez al día y puede aumentarse durante el ajuste hasta 120 mg/día. A partir de 80 mg las dosis deben ser fraccionadas.

### Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad de la terapia con omeprazol en niños y adolescentes no está establecida, por ello, los laboratorios fabricantes del producto no proporcionan información sobre la posología en este grupo de población. La dosis recomendada para esofagitis por reflujo refractaria a otros tratamientos, se sitúa en el intervalo de dosis de 0,7-3,3 mg/kg/día (dosis media de 1,9 mg/kg). En niños mayores de tres años se han administrado dosis del fármaco de 20 mg por la mañana y de 10 mg si su edad era inferior a tres años. En pacientes que no podían ingerir las cápsulas, se ha administrado en solución mediante un tubo de yeyunostomía. Son pocos los casos tratados para posibilitar el establecimiento de la seguridad y eficacia en el uso del omeprazol en la infancia. Se administran dosis similares en el resto de los procesos que requieren un antiulceroso.

En pacientes jóvenes existen diferentes opciones terapéuticas tales como cirugía, pero se investiga la terapia intermitente con omeprazol (a dosis bajas o elevadas), el tratamiento continuo con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> e incluso la terapia continuada con omeprazol combinada con antrectomía para abolir la hipergastrinemia. Se investiga la posibilidad de tratamiento con omeprazol tres días a la semana, que parece reducir la recurrencia de úlceras pero no de esofagitis; las dosis son análogas a las del adulto.

### Duración del tratamiento

La duración más usual es de cuatro a ocho semanas. En úlcera gástrica en general es de cuatro a ocho semanas. Pueden requerirse períodos de tiempo más largos en pacientes con úlceras especialmente grandes o en úlceras gastroduodenales en fumadores. En estados de hipersecreción los tratamientos son de larga duración. Algunos pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison han sido tratados de forma continuada con omeprazol durante cinco años. En terapia de mantenimiento de esofagitis se utilizará durante un año.

### Selección del tipo de terapia antiulcerosa

Depende de gran número de factores, entre los que tienen mayor importancia las diferencias de toxicidad, el coste eficacia relativos al comparar los distintos regímenes de tratamiento, la aparición de resistencias, el grado de cumplimiento del paciente; en principio el uso de los nuevos antiulcerosos, salvo contadas excepciones no tiene relevancia clínica en tratamientos cortos pero sí relevancia económica, por lo que no deben utilizarse los inhibidores de la bomba de protones, salvo en los casos citados en que son terapia de elección, después de que los demás tratamientos hayan fracasado.

### Indicaciones de la terapia con omeprazol: recomendaciones y precauciones

Por vía oral, el omeprazol debe ingerirse antes de las comidas, preferiblemente por la mañana. Si han de administrarse dosis superiores a 80 mg al día nunca se ingerirán en una sola vez sino cada 6, 8 o 12 horas, de acuerdo con la cantidad de fármaco administrada (dosis máxima/día = 360 mg). Sólo se utilizará la vía intravenosa en el caso de que la oral no pueda ser empleada.

Si el fármaco induce hipergastrinemia, el efecto puede neutralizarse con pirenzepina. Se desconoce el efecto del omeprazol en tratamientos de larga duración en niños, especialmente sobre los niveles séricos de gastrina. Hasta ahora no se han originado tumores carcinoides gástricos, pero se piensa que si origina niveles sostenidos de gastrina, cuatro o cinco veces más elevados que el nivel basal, el riesgo de aparición de tumores carcinoides gástricos aumentará.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Butlletí d'Informació Farmacèutica. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, n.º 9; Primer y Segon Trimestre, 1996.
2. Norris CM, McManus PV, Petty D, Kay A. A drug usage review of omeprazole 1992; *J Clin Pharm Ther* 1993;17:369-72.
3. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazol. A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Peptic Ulcer Disease and Zollinger-Ellison Syndrome. *Drugs* 1986;32:15-47.
4. Sachs G. The parietal cell as a therapeutic target. *Scand J Gastroenterol* 1986;118 (Suppl 1):1-10.
5. Sachs G, Carlsson E, Lindberg P, Wallmark B. Gastric H, K-ATPase as therapeutic target. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:269-84.
6. Cappell-MS. Omeprazole blocks the final step of gastric acid secretion by blocking the proton pump (the hydrogen and potassium ATPase) in gastric parietal cells. Due to thie direct action, omeprazole is the most potent, clinically available suppressor of gastric acidity. *N J Med* 1992;89:762-4.
7. Wallmark B. Omeprazole: mode of action and effect on acid secretion in animals. *Scand J Gastroenterol* 1989;166 (Suppl 12):8.

8. Maton PN. Omeprazol: Review Article. *New Engl J Med* 1991;324:965-75.
9. Creutzfeld WC, Blum AL. Safety of omeprazole (letter). *Lancet* 1994;343:1098.
10. Creutzfeld WC. Risk-benefit assessment of omeprazole in the treatment of gastrointestinal disorders. *Drug Saf* 1994;10:66-82.
11. Lewis S. European decision on omeprazole. *Lancet* 1994;344:464.
12. Physicians Desk Reference 1996 (PDR 1996).
13. Gunasekaran TS, Hasall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993;123:148-54.
14. Alliet P, Raes M, Gillis PJ, Zimmermann A. Optimal dose of omeprazole in infants and children (letter). *J Pediatr* 1994;124:332-3.
15. Hassall E. Optimal dose of omeprazole in infants and children [letter]. *J Pediatr* 1994;124:333-4.
16. Beairds S, et al. Omeprazole (Drug Evaluation Monograf). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 92. Englewood: Micromedex Inc, 1974-97.
17. Tytgat G. NJ, Nio CI, Schotborgh RH. Reflux esophagitis. *Scand J of Gastroenterol* 1990;25 (Suppl 175):1-12.
18. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;21:195-212.
19. Jackqz-Agrain E, Bellaich M, Faure C, Andre J, Rohrllich, Baudouin V, Navarro J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:181-5.
20. Omeprazol y tratamiento de mantenimiento: ¿conceptos nuevos para terapias tradicionales? *An Med Interna* 1992;9:450-4.
21. Mears JM, Kaplan B. Proton pump inhibitors: new drugs and indications. *Ann Farm Phys* 1996;53:285-92.
22. Prilosec®. Información producto 1997.
23. Cadiot G, Vissuzaine C, Pospai D, Ruezniwski P, Potet F, Mignon M. Effect of prolonged treatment with proton pump inhibitors on serum gastrin levels and the fundus mucosa. Preliminary results. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:811-7.
24. Ching CK, Lam SK. Drug therapy of peptic ulcer disease. *Br J Hosp Med* 1995;54:101-6.
25. Sharma BK, Walt RK, Pounder RE, et al. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut* 1984;25:957-64.
26. *Drugdex® Information System*. Vol. 92. Englewood: Micromedex Inc, 1974-97.
27. Schöhöfer PS. Intravenous omeprazole and blindness. *Lancet* 1994;343:665.
28. Anónimo. Intravenous omeprazole and blindness. *Int Pharm J* 1994;8:101.
29. Kimbel KH. Suspension of licence for intravenous omeprazole in Germany. *Lancet* 1994;344:756.
30. Anónimo. Withdrawal of de iv form from the German market. *Rev Prescr* 1995;151:349.
31. Anónimo. Sensory disorders with omeprazole IV. *Prescr Internat* 1995;4:148.
32. Anónimo. Omeprazole intraveineux: seulement un relais utile quand la voie orale est impossible. *Rev Prescr* 1993;134:582-3.
33. Koop H, Bachem MG. Serun, iron, ferritin, and vitamin B<sub>12</sub> during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;19:811-7.
34. Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:884-8.
35. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Kohl H, Becker T, Stolte M, Borsch G. Ulcer healing through the elimination of *Helicobacter pylori*: is a week of therapy enough? *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:3-7.
36. Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48:91-132.
37. Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, Lundell L. Omeprazole or ranitidine en the treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:625-32.
38. Hillman AL, Bloom BS, Febdruch AM, Schwartz JS. Cost and quality effects of alternative treatments for persistent gastroesophageal reflux disease. *Arch Inter Med* 1992;152:1467-72.
39. Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, Svedberg LE, Unge P, Ekström P, Halvorsen L, Stalleo A, Hovdenak N, Trodstad R, Kittang E, Lange O. Lansoprazole versus omeprazole in Short-Term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:224-8.
40. Anónimo. Omeprazol. *Pharmacoeconomics* 1993;3:482-510.
41. Weiner GM, Batch AJ, Radford K. Dysphonia as an atypical presentation of gastro-oesophageal reflux. *J Laryngol Otol* 1995;109:1195-6.
42. Puetz TR, Vakil N. Gastroesophageal reflux-induced cough syncope. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2204-6.
43. Jaspersen D, Weber R, Hammar CH, Draf W. Association of gastroesophageal reflux and chronic laryngitis. *Leber Magen Darm* 1995;25:218-9.
44. Leite LP, Just RJ, Castell DO, Lagerstrom PO. Control of gastric acid with high dose H<sub>2</sub>-receptor antagonists after omeprazole failure: report of two cases. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1874-7.
45. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-10.
46. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:467-75.
47. Hallerback B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, Lyrenas E, Lundberg K. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994;107:1305-11.
48. Barbier JP, Haccoun P, Bergmann JF, Arnould B, Hamelin B. Prognostic factors influencing healing of reflux esophagitis. A controlled trial of omeprazole versus ranitidine. *Ann Gastroenterol Hepatol Paris* 1993;29:213-8.
49. Leursen LS, Havelund T, Bondesen S, Hansen J, Sánchez G, Sebelin E, Fenger C, Lauritsen K. Omeprazole in the long-term treatment of gastro-oesoph-

- hageal reflux disease. A double-blind randomized dose-finding study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 839-46.
50. Cucciara S, Minell R, Lervolino C, Franco MT, Campanozzi A, Franceschi M, D'Armiento F, Auriccio S. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9.
  51. Dalzell AM, Searle JW, Patrick MK. Treatment of refractory ulcerative oesophagitis with omeprazole. *Arch Dis Child* 1992;67:641-2.
  52. Karjoo M, Kane R. Omeprazole treatment of children with peptic esophagitis refractory to ranitidine therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:267-71.
  53. Skoutakis VA, Joe RH, Hara DS. Comparative role of omeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 1995;29:1252-62.
  54. Bergmann JF, Hamelin B, Barbier JP. Comparison of the cost-efficacy ratio of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:482-6.
  55. The United States Pharmacopeial Convention. USP DI 1996. 16th edition. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. Rockville: The Convention; 1996. p. 2211-3.
  56. The United States Pharmacopeial Convention. USP DI 1996. Update Volume I and II. Rockville: The Convention; 1996. p. 420.
  57. Oddosson E, Gudjonsson H, Thjodleifsson B. Comparison between ranitidine and omeprazole for protection against gastroduodenal damage caused by naproxen. *Scand J Gastroenterol* 1992;27: 1045-48.
  58. Marks RD, Richeter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spenney JG, Mills TP, Champion G. Omeprazole versus H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994;106:907-15.
  59. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, Ross BA, Bact CM, Brown P, Dronfield MW, Green JR, Hislop WS, Theodossi A, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. *Gastroenterology* 1994; 107:1312-8.
  60. Ertan A, Zimmerman M, Younes M. Esophageal adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus: long-term management with laser ablation. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2201-3.
  61. Neumann CS, Iqbal TH, Cooper BT. Long term continuous omeprazole treatment of patients with Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:451-4.
  62. Gore S., Healey CJ, Sutton R, Eyre-Brook IA, Gear MW, Shepherd NA, Wilkinson SP. Regression of columnar lined (Barrett's) esophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:623-8.
  63. Lundell L. Acid suppression in the long-term treatment of peptic stricture and Barrett's esophagus. *Digestion* 1992;51 (Suppl 1):49-58.
  64. Goleta O, Sidoti F, Lippolis PV, De-Negri F, Cavina E. Omeprazole versus ranitidine plus somatostatin in the treatment of severe gastroduodenal bleeding: a prospective, randomized, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:72-4.
  65. Orti E, Canelles P, Quiles F, Zapater R, Cuquerella J, Ariete V, et al. ¿Afectan los agentes antisecretores utilizados en la evolución de la hemorragia digestiva alta? *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:427-30.
  66. Uribarrena R, Bajador E, Simon MA, Sebastian JJ, Gomollon F. Omeprazol y cimetidina en el tratamiento de hemorragia digestiva alta. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:878-9.
  67. Falk GW. Omeprazole: a new drug for the treatment of acid-peptic diseases. *Cleve Clin J Med* 1991;58: 418-27.
  68. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993;104:1356-70.
  69. Pan S, Liao CH, Lien GS, Chen SH. Histological maturity of healed duodenal ulcer and ulcer recurrence after treatment with omeprazole or cimetidine. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9 (Suppl 1):84-7.
  70. Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Sainz S, Soriano G, González D, Vilardel, F. Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study. *Endoscopy* 1995;27:308-12.
  71. Omeprazol y tratamiento de mantenimiento: ¿conceptos nuevos para terapias tradicionales? Díaz de Rojas F, Ponce García J. *An Med Interna* 1992;9: 450-4.
  72. A comparison of omeprazole and ranitidine for duodenal ulcer in South African patients. A multiracial study. Marks IN; Danilewitz MD; Garisch JA. *Dig Dis Sci*. 1991;36 (10):1395-400.
  73. Kager L, Lindberg G, Nilsson LH, Seensalu R, Backman L, Granstrom L, et al. The effect of symptoms, and incidence of adverse events in the treatment of duodenal ulcer patients. *Hepatogastroenterology* 1991;38:287-90.
  74. Sintonen H, Alander V. Comparing the cost-effectiveness of drugs regimens in the treatment of duodenal ulcers. *J Health Economics* 1990;9:85-101.
  75. Misra SC, Dasarathy S, Sharma MP. Omeprazole versus famotidine in the healing and relapse of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:443-9.
  76. Dhawan P, Amarapurkar DN, Malro RH. *Indian J Gastroenterology* 1993;12:132-4.
  77. Zaterka S, Massuda H, Chinzon D, Eisig JN, Miszputen S, Kendo M, et al. Treatment of duodenal ulcer with omeprazole or ranitidine in a Brazilian population: a multicenter double-blind, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:397-401.
  78. Bamberg P, Caswell CM, Frame MH, Lam SK, Wong EC. A metaanalysis comparing the efficacy of omeprazole with H<sub>2</sub>-receptor antagonists for acute treatment of duodenal ulcer in Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:577-85.
  79. Bardhan KD, Naesdal J, Bianchi Porro G, Petrillo M, Lazzaroni M, Hinchliffe RF, Thompson M, Morris P, Daly MJ, Carroll NJ, et al. Treatment of refractory peptic ulcer with omeprazole or continued H<sub>2</sub> receptors antagonist: a controlled trial. *Gut* 1991;32:435-8.
  80. Reinauer S, Magahed M, Goerz G, Ruzicks T, Borchard F, Susanto F, Reinauer H. Schonlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33 (5 Pt 2):876-9.

81. Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg Knol EC, Meuwissen SG. Review article: the development of atrophic gastritis *Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:331-40.
82. Vetvik K, Schrupf E, Mowinkel P, Aase S, Andersen KJ. Effects of omeprazole and eradication of *Helicobacter pylori* on gastric and duodenal mucosal enzyme activities and DNA in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:995-1000.
83. Holtmann G, Layer P, Goebell H. Are proton pump inhibitors superior to H<sub>2</sub> receptor antagonist within the scope of *H. pylori* eradication therapy? Meta analysis of current parallel group comparisons. *J Gastroenterol* 1996;34:267-72.
84. Bell GD, Bate CM, Axon AT, Tildesley G, Kerr GD, Green JR, Emmas CE, Taylor MD. Addition of metronidazole to omeprazole/amoxicillin dual therapy increases the rate of *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:513-20.
85. Uemura N, Okamoto S, Mukai T, Yamaguchi S, Kaji M, Horuma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the healing and recurrence of peptic ulcer: combination therapy with lowdose omeprazole and clarithromycin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7 (Suppl 1):567-9.
86. Deltenre M, Jonas C, Van-Gossum M, Buset M, Otero J, De-Koster E. Omeprazole-based antimicrobial therapies: results in 198 *Helicobacter pylori*-positive patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7 (Suppl 1):539-44.
87. Moayyedi P, Sahay P, Tompkins DS, Axon AT. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new 1-week triple therapy regimen to eradicate *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:835-40.
88. Piñero R, Pacheco M, Urrestarazu M, Serrano N, Olavarria R, Poleo JR. *Helicobacter pylori* eradication heals the duodenal ulcer. Randomized, simple, and controlled study with omeprazole. *GEN* 1995; 49:111-5.
89. Thijs JC, Va-Zwt AA, Moolenaar W, Wolfhagen MJ, ten-Bokkel-Huinink J. Triple therapy vs. amoxicillin plus omeprazole for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects. *Am J Gastroenterol* 1996;91:93-7.
90. Marzio L, Biasco G, Cifani F, De Fanis C, Falcucci M, Ferrini G, et al. Short and long-term omeprazole for the treatment and prevention of duodenal ulcer, and effect on *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2172-6.
91. Logan RP, Bardhan KD, Theodossi A, Palmer KR, Reed P, Baron JH, Misiewicz JJ. Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multicentre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-23.
92. Ramírez Ramos A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status. *Rev Gastroenterol Perú* 1995;15 (Suppl 1):S721.
93. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37:477-81.
94. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, Tonokatsu Y, Shimoyama T. Combination therapies with a proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 (Suppl 2):S132-5.
95. Labenz J, Stolte M, Blum AL, Jorjas I, Leverkus F, Söllböhrer M, Bertrams J, Borsch G. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* 1995;37: 39-43.
96. Miehke S, Bayerdorffer E, Lehn N, Mannes G, Sommer A, Hochter W, et al. Two-year follow-up of duodenal ulcer patients treated with omeprazole and amoxicillin. *Digestion* 1995;56:187-93.
97. Jaspersen D, Korner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Hammar C. H. Omeprazole-amoxicillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer bleeding: preliminary results of a pilot study. *J Gastroenterol* 1995;30:319-21.
98. Yousfi MM, el Zimaity HM, al Assi MT, Cole RA, Genta RM, Graham DY. Metronidazole, omeprazole and clarithromycin: an effective combination therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:209-12.
99. Katelaris PH, Patchett SE, Zhang ZW, Domizio P, Farthing MJ. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxicillin in combination with omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9: 205-8.
100. Catalano F, Liberti A, Branciforte G, Catanzaro R, Bucceri AM, Blasi A. Twelve-month omeprazole vs ranitidine in the treatment of *Helicobacter pylori* positive patients with healed duodenal ulcer. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:21-5.
101. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA, Ferguson A, Palmer KR. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:47-50.
102. Bell GD, Powell KU, Burrige SM, Bowden AF, Atoyebi W, Bolton GH, Jones PH, Brown C. Rapid eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:41-6.
103. Labenz J, Leverkus F, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1070-5.
104. Axon AT. The role of omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of *Helicobacter pylori*-an update. *Scand J Gastroenterol* 1994;205:31-7.
105. Gad A, Unge P. Antibacterial therapy of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease: a new strategy. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:6-10.
106. Metz DC, Strader DB, Orbuch M, Koviack PD, Feigenbaum KM, Jensen RT. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:597-610.
107. Corleto V, Annibale B, D'Ambra G, Saggioro A, Ferrus B, Cassetta MR, Della Fave G. Efficacy of long-term therapy with low doses of omeprazole in the control of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:167-73.

108. Frucht H, Maton PN, Jensen RT. Use of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:394-404.
109. Cataldo MG, Brancato D, Donatelli M, et al. Treatment of patients with duodenal ulcer positive for *Helicobacter pylori* infection: ranitidine or omeprazole associated with bismuth subcitrate plus amoxicillin. *Curr Ther Res* 1996;57:168-74.
110. Dresner D, Coyle W, Nemec R, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *South Med J* 1996;89:775-8.
111. Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. One-week low-dose triple therapy vs two-week medium-dose double therapy for *H. pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 1996;43:859-62.
112. Tari A, Hamada M, Kamiyasu T, Fukino Y, Sumii M, Haruma K, et al. Effects of pirenzepine on omeprazole-induced hypergastrinemia and acid suppression in peptic ulcer patients. *J Gastroenterol* 1996;31:160-70.
113. Cadiot G, Lehy T, Ruszniewski P, Bonfils S, Mignon M. Gastric endocrine cell evolution in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Influence of gastrinoma growth and long-term omeprazole treatment. *Dig Dis Sci* 1993;38:1307-17.
114. Valori RM, Cockel R. Omeprazole for duodenal ulceration in Crohn's disease. *Br Med J* 1990;300:438-9.
115. Przemioslo RT, Mee AS. Omeprazole in possible esophageal Crohn's disease [letter]. *Dig Dis Sci* 1994;39:1594-5.
116. Bianchi Porro G, Pace F, Sangaletti O, et al. High-dose famotidine in the maintenance treatment of refractory esophagitis: results of a «Medium-term» open study. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1585-7.
117. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1991;114:200-1.
118. Heijerman HG. New modalities in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Neth J Med* 1992;41:105-9.
119. Teyssen S, Chari ST, Scheid J, Singer MV. Effect of repeated boluses of intravenous omeprazole and primed infusions of ranitidine on 24 hour intragastric pH in healthy human subjects. *Dig Dis Sci* 1995;40:247-55.
120. Mightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, Lennard Jones JE. Effects of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:405-12.