



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 25 -2005:
Omeprazol ampolla por 40 mg

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Omeprazol 40 mg ampolla
Institución: Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa
Alternativas del PNME 2002: No consigna en la solicitud
Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Hemorragia digestiva ulcerosa alta de alto riesgos
Motivo por el cual fue solicitado: Falla terapéutica y carencia de una alternativa en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada
Jul - Ago 2004	09	140
Ene - Feb 2005	8	110
Mar - Abr 2005	12	180

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002: Ranitidina 50 mg ampolla
DCI: Omeprazol 40 mg ampolla
ATC: A02BC01 Omeprazol¹
DDD: 20 mg (P)
Grupo Terapéutico OMS: 17.1 Antiácidos y otros antiulcerosos
Precio de venta unitario: S/. 60.30
Disponibilidad en el mercado: 11 Registros sanitarios Omeprazol 40 mg ampolla



"Año de la Infraestructura para la integración"

Compañía	Nombre comercial	Nº Registros Sanitarios
NORTHIA S.A.C.I.F.I.A.	Fendiprazol 40 mg	1
LEMERY S. A.	Gerdex 40 mg	1
ASTRAZENECA A.B	Losec 40 mg infusion parenteral	1
M.R. PHARMA S.A.	Monoprazol 40 mg	1
GLAND PHARMA LTD	Omepra N 40 mg	1
BIOCROM S.A.	Omeprazol 40 mg	1
ARISTON INDUSTRIAS QUIMICAS FARMACEUTICAS LTDA.	E Omeprazol 40 mg	1
VITROFARMA LTDA.	Omeprazol 40 mg	1
LABORATORIO ION S.A.	Omeprazol 40 mg	1
EUROFARMA LABORATORIOS LTDA	Omeprazol 40 mg	1
IMA S.A.I.C.	Omeprazol 40 mg/10 ml	1
TOTAL		11

Fecha de búsqueda bibliográfica: Octubre 2005¹

Condición(es) clínicas evaluadas: Hemorragia digestiva en paciente crítico

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA EN PACIENTE CRITICO

- La hemorragia por úlcera péptica es una causa frecuente del ingreso de urgencia al hospital. La incidencia estimada es de 36 por cada 100 000 adultos por año (Rockall 1995). Se asocia con morbilidad, mortalidad y costo de la atención sanitaria importantes. La mortalidad es aún de alrededor del 12% y puede llegar al 20% entre los pacientes de edad avanzada y aquellos con considerable comorbilidad (Rockall 1995; Chung 2001). La falta de disminución en las tasas de mortalidad en los últimos años, a pesar de los avances médicos, puede ser debido a un aumento en la edad de los pacientes y a la prevalencia de enfermedades concomitantes (Laine 1994).
- Los factores asociados con un alto riesgo de nuevas hemorragias, cirugía y mortalidad son: la presencia de shock circulatorio en la hospitalización, las nuevas hemorragias, la enfermedad médica concomitante, la transfusión de más de 5 unidades, más de 60 años de edad y la detección endoscópica. Las tasas de nuevas hemorragias, según la detección endoscópica, varían en un 55% de las úlceras rezumantes. De estas, el 43% presentan vasos visibles, el 22% coágulos sanguíneos adherentes, el 10% manchas pigmentadas y el

¹ La búsqueda se limitó a ensayos realizados en la esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas (manía aguda y agitación en la enfermedad de Alzheimer).



"Año de la Infraestructura para la integración"

5% una base limpia (Laine 1994). Sin embargo, puede ser difícil distinguir entre estas categorías (Kolkman 1996). Se encontró que un tamaño de úlcera mayor a 1 cm se asocia con un mayor riesgo de nuevas hemorragias (Khuroo 1997). La hemorragia por úlcera péptica se detiene espontáneamente en un 70% a un 80% de los pacientes (Kolkman 1996).

- El tratamiento actual de las úlceras sangrantes incluye la reposición de líquidos, el tratamiento de comorbilidad, la administración de fármacos inhibidores de la secreción de ácido, el tratamiento hemostático endoscópico y la cirugía (Palmer 2002). Una de las medidas de tratamiento más importantes en el tratamiento de la úlcera con hemorragia aguda es la reposición inmediata de líquidos; cuando esto se introdujo en la década del treinta la mortalidad se redujo a la mitad (Allan 1976). El tratamiento endoscópico de la hemorragia por úlcera péptica puede controlar la hemorragia en curso y también reduce las tasas de mortalidad, nuevas hemorragias y de intervención quirúrgica (Cook 1992).
- El tratamiento de la dispepsia no diagnosticada con antagonistas de los receptores H2 puede estar justificado en pacientes jóvenes, pero en edades más avanzadas se requiere una mayor vigilancia porque los síntomas pueden ser secundarios a un cáncer gástrico. Los antagonistas de los receptores H2 cicatrizan las úlceras duodenales y gástricas al reducir la secreción de ácido gástrico debido al bloqueo de los receptores H2 de la histamina; también pueden mejorar los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el síndrome de Zollinger-Ellison se han utilizado dosis altas de antagonistas de los receptores H2, aunque actualmente se prefiere un inhibidor de la bomba de protones.
- El tratamiento con antagonistas de los receptores H2 puede promover la cicatrización de las úlceras inducidas por AINE (sobre todo duodenales). El tratamiento también disminuye el riesgo de aspiración ácida en pacientes obstétricas durante el parto (síndrome de Mendelson). La enfermedad ulcerosa está causada por la ulceración péptica que afecta al estómago, duodeno y la parte baja del esófago. Se deben promover medidas generales y baratas, como introducir estilos de vida saludables, dejar de fumar y tomar antiácidos. La posibilidad de enfermedad maligna se debe considerar en todos los pacientes mayores de 40 años con sospecha de úlcera. El tratamiento con antagonistas de los receptores H2 durante 4-8 semanas cura las úlceras gástricas o duodenales, pero se asocia a una elevada tasa de recidiva (más de un 70% durante 2 años) por lo que se requiere tratamiento de mantenimiento. Las recurrencias se pueden prevenir eficazmente mediante la erradicación de *Helicobacter pylori*, que tiene relación causal con muchas úlceras pépticas (excepto las relacionadas con el uso de AINE). La erradicación de *H. pylori* reduce la tasa de recidiva a un 4-8%. Ésta es indudablemente coste-efectivo, en comparación con las alternativas del tratamiento de mantenimiento prolongado con dosis bajas de antagonistas de los receptores H2 o el tratamiento repetido de las úlceras



"Año de la Infraestructura para la integración"

recurrentes. Se recomienda confirmar la presencia de *H. pylori* antes de iniciar el tratamiento erradicador, sobre todo en las úlceras gástricas.

- El uso de AINE se puede asociar a hemorragia y úlcera gastrointestinal. Para evitar este efecto, se debe poner énfasis en la retirada del AINE, pero esto no siempre es posible. Se puede considerar un inhibidor de la bomba de protones para la protección frente a úlceras gástricas y duodenales inducidas por AINE. Para la prevención de las úlceras inducidas por AINE, los antagonistas de los receptores H₂ pueden ser eficaces sólo sobre las úlceras duodenales. Los pacientes que deben seguir tratamiento con un AINE tras la formación de una úlcera, pueden tomar dosis altas de antagonistas de los receptores H₂ de manera simultánea, pero las úlceras tienden a cicatrizar más lentamente con antagonistas de los receptores H₂ si se sigue tomando el AINE. Un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol es más eficaz, pero también más caro. En pacientes que pueden interrumpir el tratamiento con un AINE tras la aparición de la úlcera, el tratamiento con un antagonista de los receptores H₂ es eficaz, aunque puede ser necesario un período de tratamiento de hasta 8 semanas. Un inhibidor de la bomba de protones produce habitualmente una cicatrización más rápida. Después de la curación, se recomienda una profilaxis continuada.

FARMACOLOGIA DE OMEPRAZOL

- El mecanismo de acción del Omeprazol es la inhibición específica irreversible de la bomba de protones ATPasa H⁺/K⁺ de la célula parietal gástrica, mediante la unión de la ATPasa H⁺/K⁺ con la forma sulfonamida activa del fármaco impidiendo de esta forma la producción de ácido gástrico.
- Los inhibidores de la bomba de protones son profármacos que se activan en ambiente ácido. Se absorben con rapidez y se metabolizan en el hígado por el sistema de citocromo P 450.
- Omeprazol 40 mg ampolla no se encuentra considerado en la Lista de Medicamentos Esenciales 2005 de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos aprobado por Resolución Ministerial 414-2005.

Principales características Farmacocinéticas de Omeprazol

T _{max}	0.5 - 3.5 hours
C _{max}	1.09 micromoles/liter
AUC	1.85 - 2.15 mmol x h/L
Unión a proteínas	95 - 96 %
Volumen de distribución	0.34 - 0.37 L/kg
Metabolismo	Hepático



"Año de la Infraestructura para la integración"

	CYP2C19 (inhibición competitiva)
	CYP450
Biodisponibilidad	30% - 40%
	Administración con alimentos no influye
	Efecto del primer paso hepático saturable
Eliminación	Orina: 77%
	Heces: 30%
	Clearance plasmático: 500-600 ml/minuto
	Semivida eliminación plasmática:

- Omeprazol está indicado en:
 - Tratamiento de la úlcera gástrica benigna, úlcera duodenal o erosiones gastroduodenales.
 - Tratamiento agudo de la úlcera gástrica inducida por AINEs o prevención de la misma en pacientes de alto riesgo (con historial de úlcera péptica), que precisen seguir el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos durante el proceso de curación de la úlcera
 - Tratamiento de la hemorragia por úlcera gastroduodenal.
 - Tratamiento de la esofagitis por reflujo, de los síntomas severos de la enfermedad por reflujo no inflamatoria y de los síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.
 - Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison
 - Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* y prevención de recaídas de úlcera péptica en pacientes con úlceras asociadas a este microorganismo, tanto en terapia dual asociada a amoxicilina o claritromicina como en terapia triple combinada con 2 antimicrobianos a la vez.
 - Tratamiento de la dispepsia no ulcerosa

- La dosis usual de Omeprazol oscila en tre 20 - 40 mg, pudiéndose incrementar en caso de Síndrome de Zollinger-Ellison ó de hemorragia digestiva alta a una dosis entre 60 - 120 mg/día. En el tratamiento de infección por *Helicobacter pylori* 40-80 mg

SEGURIDAD DE OMEPRAZOL

- Omeprazol está considerado como categoría C de la FDA. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en animales, (con dosis 17 a 345 veces mayores), ha observado un aumento del número de casos de muerte embrionaria y aborto. No existen ECA en seres humanos, No se recomienda el uso en mujeres embarazadas. Los ECA en animales: disminución del peso de las crías que recibieron el medicamento a través de la leche materna. Se recomienda suspender lactancia

- En insuficiencia hepática, existe acumulación de metabolitos (inactivos), no hay estudios que indiquen necesidad de ajuste de dosis en insuficiencia



"Año de la Infraestructura para la integración"

renal, en geriatría se incrementa la biodisponibilidad 76%. No requiere ajuste posológico. No existen ECA de seguridad y eficacia en niños.

- ECA animales a dosis altas (hasta 300 veces las dosis normales) administradas durante largos períodos de tiempo (hasta 2 años) se han producido casos de carcinomas gástricos con células similares a las enterocromafines.
- Entre las principales reacciones adversas se encuentran:
 - 1-10% :
 - Sistema Nervioso Central: cefalea 6.9%, mareos 1.5%, rash dermatológico 1.5%
 - Gastrointestinal: diarrea 3%, dolor abdominal 2.4%, náuseas 2.2%, vómitos 1.5%, constipación 1.1%, alteraciones del gusto 1%)
 - Neuromuscular y esquelético: debilidad 1.1%, dolor de espalda 1.1%,
 - Respiratorio: infección del tracto respiratorio alto 1.9%, tos 1.1%
 - ≤ 1% :
 - Hepáticas: (0.1-1.0%) a incremento de los valores de transaminasas (tanto GPT, GOT como GGT), hepatitis hepatocelular o colestásica con o sin ictericia (<0.1%), encefalopatía hepática insuficiencia hepática y necrosis hepática. Neurológicas/psicológicas: cefalea (>1%), mareo, parestesia, somnolencia, insomnio (0.1-1.0%), vertigo (0.1%), confusión, agitación, agresividad, nerviosismo, temblor, ansiedad, alucinaciones, depresión.
 - Cardiovasculares: (<1%) taquicardia, bradicardia, palpitaciones, hipertensión arterial, edema maleolar.
 - Alérgicas/dermatológicas: (0.1-1.0%) erupciones exantemáticas, urticaria, prurito, (<0.1%) síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa o erupciones liqueniformes, dermatitis, púrpura, petequias, sequedad de piel, exceso de sudoración. En contadas ocasiones, puede producirse casos de reacciones de hipersensibilidad, que cursan con angioedema, fiebre, espasmo bronquial, e incluso, con anafilaxia.
 - Genitourinarias: (<0.1%) puede aparecer nefritis tubulointersticial aguda o trastornos sexuales como priapismo.
 - Endocrinas. (<0.1%) ginecomastia.
 - Respiratorias: (<0.1%) la aparición de tos, 198;1.
 - Osteomusculares: (<0.1%) puede aparecer dolor óseo, calambres musculares, mialgia, miastenia.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

Hematológicas: (<0.1%) agranulocitosis , pancitopenia , trombopenia, neutropenia , anemia o leucocitosis, anemia hemolítica.

Sensoriales: (<0.1%) vision borrosa, trastornos de la vision irreversibles

Generales: (0.1-1.0%) malestar general .

- No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con omeprazol. Como se une intensamente a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es efectiva. El tratamiento debe ser sintomático. Con una dosis de 320-900 mg se puede producir confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, diaforesis, enrojecimiento, cefalea o sequedad de boca.
- Omeprazol ingresó al mercado mundial en 1980. En Agosto de 1995 The German Federal Health Office suspendió la autorización de venta³ para las formulaciones de inyección en bolo de los productos farmacéuticos que contienen omeprazol. Las otras fórmulaciones parenterales (infusión) y la forma oral continúan en el mercado. The Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Comisión de la Organización Mundial de la Salud concluyó que la asociación causal entre las reacciones adversas reportadas en Alemania y el uso de omeprazol no han sido bien establecidas, No obstante la administración oral debe preferirse.
- En Diciembre del 2004 la EMEA (European Medicines Agency) alertó respecto al peligro de la co-administración de omeprazol con atazanavir combinado con ritonavir produciendo una disminución de los niveles plasmáticos de atazanavir. Lo cual se basa en las observaciones realizadas en un ensayo clínico aleatorizado⁴ en la cual se demostró una reducción de hasta el 76% en el área bajo la curva (AUC) y una reducción del 78 % en la concentración plasmática de atazanavir cuando se administraba en forma conjunta con omeprazole.
- Existen notificaciones⁵ de varios casos de nefritis intersticial asociado a diversos IBP (omeprazol, rabeprazol y pantoprazol).

EFICACIA DE OMEPRAZOL

- Un ECA⁶ doble ciego para ver la efectividad del omeprazol endovenoso (80 mg en infusión a 8 mg/hora) versus placebo para tratar el sangrado después de endoscopia en 240 pacientes con hemorragia digestiva alta por ulcera péptica. Se concluye que el omeprazol para evitar la hemorragia recurrente después de la endoscopia en pacientes con ulcera péptica.
- Un ECA⁷ doble ciego para ver la efectividad del omeprazol endovenoso (80 mg en infusión) versus placebo en 333 pacientes mayores de 60 con ulcera péptica sangrante. Se concluye que el omeprazol endovenoso reduce la



"Año de la Infraestructura para la integración"

necesidad de intervención de pacientes ancianos con úlcera péptica sangrante

- Ninguno de los inhibidores de la bomba de protones tiene aprobada en Europa el uso en hemorragia digestiva alta que solo tiene autorizada los inhibidores de la histamina de tipo 2. Los fármacos que actúan disminuyendo la secreción ácida gástrica pueden ser útiles en el manejo de la HDA debida a úlcera péptica ya que tanto la agregación plaquetaria como la coagulación se ven alteradas cuando el pH gástrico está por debajo de 6.8 y además teóricamente la supresión de la secreción ácida promueve la hemostasis⁸. De hecho, un metaanálisis que examina la eficacia de estos fármacos incluyendo diecisiete ensayos con anti-H₂, tres con inhibidores de la bomba de protones y uno con antiácidos, demuestra un efecto beneficioso de la supresión ácida en hemorragias por úlcera péptica con reducciones significativas en la incidencia de resangrados y la tasa de cirugía, aunque no en la mortalidad⁹.
- Se han publicado tres ensayos clínicos que comparan el efecto de la administración intravenosa de omeprazol (un bolus de 80 mg seguido de 72 horas de infusión continua a 8 mg/h) con placebo en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica. Los dos primeros muestran un efecto favorable a omeprazol en el parámetro principal de eficacia que es una variable combinada, pero presentan limitaciones y sesgos metodológicos que dificultan la interpretación de sus resultados.^{10,11} En el tercer estudio, omeprazol ha demostrado reducir de forma significativa las recurrencias de sangrado frente a placebo (6,7% vs 22,5%), si bien la mortalidad no difiere significativamente.¹² Un estudio que compara diferentes regímenes de administración intravenosa de omeprazol, no encuentra diferencias en la tasa de recurrencias entre dosis altas (80 mg bolus + 8 mg/h durante 3 días = 652 mg) y dosis estándar (20 mg una vez al día durante 3 días = 60 mg)¹³. De forma similar, también la administración oral de omeprazol (40mg/12h ó 20mg/6h) en pacientes con hemorragia por úlcera péptica, reduce la tasa de resangrado.^{14,15,16}
- Los resultados de diversos metaanálisis sugieren que los IBP pueden ser más eficaces que los anti-H en el manejo de la HDA causada por úlcera péptica sangrante. Uno de ellos incluye once ensayos clínicos aleatorizados que comparan un IBP (diez ensayos con omeprazol y uno con lansoprazol) frente a un anti-H y demuestra una reducción significativa de hemorragias persistentes o recurrentes en el grupo tratado con un IBP, mientras que en la necesidad de cirugía y tasa de mortalidad las reducciones no resultan significativas¹⁷. Una revisión Cochrane, que incluye veintiún ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara un IBP (omeprazol en diecinueve ensayos, lansoprazol en uno y pantoprazol en otro) con placebo o un anti-H, concluye que el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica con IBP reduce la incidencia de resangrado y la tasa de intervención quirúrgica, pero no hay evidencia de efecto sobre la mortalidad; estos resultados fueron independientes de la vía de administración del IBP.¹⁸



"Año de la Infraestructura para la integración"

- Aunque los beneficios pueden ser un efecto de clase de los IBP, sólo se han demostrado para omeprazol; no se han publicado ensayos clínicos con pantoprazol, el otro IBP intravenoso disponibles en el mundo¹⁹.
- Un estudio clínico²⁰ para prevenir un nuevo episodio de hemorragia en pacientes con úlcera péptica hemorrágica demostro que el riesgo de úlcera peptica al tercer día no disminuyo incrementando la dosis de infusion diaria del Omeprazol de 80 a 200 mg.
- En general, se necesitan más estudios que permitan demostrar la eficacia de la utilización de IBP en la HDA, así como definir el papel de la vía de administración, el paso temprano de la vía intravenosa a la vía oral, la posología adecuada y la duración del tratamiento. En la actualidad la información disponible es insuficiente para avalar el uso rutinario de IBP intravenosos en otras indicaciones como sangrado por varices, fístulas gastrointestinales y postcirugía gastrointestinal.

COSTOS DE OMEPRAZOL

- No se han identificado estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de omeprazol 40 mg versus ranitidina 50 mg inyectable se encuentran:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo: Los precios comparativos se muestran en la siguiente tabla: Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia

Medicamento	PVL ESSALUD (S/)	PVL MINSA LP (S/)	Dosis diaria	Coste / día	Δ S/ (%)
Ranitidina 50 mg ampolla	0.3	0.24	150 mg	0.72 – 0.90	- (100%)
Omeprazol 40 mg ampolla	24.663	10.50	80 mg	21.00 – 49.326-	+48.426 (6591%)
Omeprazol 20 mg tableta	0.14	0.16	40 mg	0.28 – 0.32	- (100%)

III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que omeprazol presenta algunas ventajas principalmente relacionadas con la mejor supresión de la secreción gástrica que ranitidina, la cual sin embargo no es todavía definitiva debido a que existe poca evidencia, en cuanto a seguridad mantiene un perfil similar a ranitidina, sin embargo su costo es muy elevado respecto a ranitidina



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

(casi 6500%). Ranitidina inyectable y omeprazol tabletas se encuentran incluidas en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y tienen una adecuada disponibilidad en el mercado nacional.

2. Según la EMEA y la FDA, Omeprazol no se encuentra autorizado para ser utilizado en el tratamiento de la hemorragia digestiva gastrointestinal para el cual sólo están autorizados los inhibidores de histamina de tipo II, pero si se encuentra autorizada en pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de hemorragia digestiva alta activa. En los estudios y bibliografía se recomienda el uso de la vía oral de omeprazol tempranamente ya que esta resulta igualmente eficaz.
3. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Omeprazol 40 mg ampolla**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa, se encuentra justificada para ser utilizada únicamente en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta activa.
4. Es recomendación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas que omeprazol 40 mg ampollas se maneje bajo un protocolo de tratamiento de la hemorragia digestiva alta realizado por el mismo hospital que controle su uso racional y promueva su cambio temprano a la vía oral.

IV. **BIBLIOGRAFIA:**

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEaum. Accesado en marzo del 2005.
3. (DEUCFI) Communication, 2-Aug-94, 31-May-9, 11 Aug 1995).
4. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
5. Anom. Nephritis and proton pump inhibitors. *Prescrire Int* 2004;13:21.
6. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-316.
7. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Soderlund C, Eriksson S, Fernstrom P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Apr;32(4):328-33.
8. Anónimo. Proton pump inhibitors for acute upper GI bleeding. *Drug Ther Bull* 2004;42:41-3.
9. Selby NM, Kubba AK. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-26.
10. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320-7.
11. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:328-33.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

12. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 2000;343:310-6.
13. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Heikkinen M, Janatuinen E, Pasanen P et al. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized double-blind study. Scand J Gastroenterol 2001;36:1332-8.
14. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1997;336:1054-8.
15. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. Am J Med 2001;111:280-4.
16. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:211-6.
17. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:917-26.
18. Leontiadis GI, McIntyre L, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
19. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;20(1):11-25
20. Cheng H et al. The efficacy of high- and low-dose intravenous omeprazole in preventing rebleeding for patients with bleeding peptic ulcers and comorbid illnesses. Dig Dis and S, 2005 Jul; 50(7):1194-1201
21. American Society of Health-System Pharmacist. Pharmacist Drug Handbook.
22. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British Nacional Formulary Nº 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Setiembre 2005.
23. Drug Dex - Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Setiembre del 2005.
24. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en marzo del 2005.
25. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en marzo del 2005.

Lima, 19 de Noviembre de 2005

VDZ/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

