

OMEPRAZOL

Nombre genérico: Omeprazol
Grupo terapéutico: Aparato digestivo y vías urinarias; antiácido y antiulceroso

Código ATC: C02BC01

Presentaciones incluidas en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital El Cruce

- Polvo liofilizado 40 mg
- Cápsulas gastroresistentes 20 mg
- Suspensión (formulación magistral) 2mg/ml

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Inhibidor de la secreción ácida gástrica.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la secreción ácida gástrica mediante la inhibición irreversible de la bomba H⁺/ K⁺ ATPasa, enzima responsable del paso final en la secreción de ácido clorhídrico en la célula parietal gástrica. La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la impulsada por cualquier factor estimulante.

Es un profármaco, que al ser una base débil, se concentra en los compartimentos ácidos de la célula parietal donde se protona y transforma en el inhibidor activo de la bomba de protones H⁺ / K⁺ ATPasa.

INDICACIONES

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

- Tratamiento y profilaxis de la úlcera duodenal (UD), úlcera gástrica (UG) y/o erosiones gastroduodenales inducidas por AINES en pacientes de riesgo (ancianos y/o con antecedentes de erosiones gastroduodenales)
- Úlcera péptica con histología antral o cultivo positivo de Helicobacter Pylori (H. Pylori)
- Esofagitis por reflujo gastroesofágico (RGE)
- Síndrome de Zollinger-Ellison

OTRAS INDICACIONES

- Hemorragia digestiva alta

El objetivo del tratamiento médico es la mejoría de las condiciones locales para el proceso de coagulación, evitando el efecto deletéreo que el ácido y la pepsina ejercen sobre el proceso hemostático. Son necesarios pH>6 para lograr una agregación plaquetaria adecuada y evitar la lisis del coágulo.

- Lesiones gastroduodenales por estrés

El uso de inhibidores de la secreción ácida para prevenir las lesiones y la hemorragia se basa en la implicación patogénica que se otorga a la secreción gástrica a pesar de que no se la considere un factor primario en la mayoría de los casos.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Úlcera gástrica y duodenal

- Tratamiento antisecretor de la úlcera péptica

Diversos estudios y metaanálisis concluyen que los Inhibidores de la Bomba de protones (IBPs) son superiores a los antihistamínicos H₂ (antiH₂) ya que han demostrado tasas de cicatrización superiores, alivio sintomático e inicio de acción más rápido.

- Erradicación del Helicobacter Pylori

La principal causa de la úlcera gástrica y duodenal (excluyendo las inducidas por fármacos) es la infección de la mucosa gastrointestinal por H. pylori, por lo que su erradicación conduce a la curación de la úlcera en la totalidad de los casos. El tratamiento de elección una vez confirmada la existencia de H. pylori es la triple terapia combinando un IBP con claritromicina, amoxicilina o, en su caso, metronidazol.

- Úlceras por AINES

El Omeprazol dispone de ensayos clínicos que demuestran su eficacia en la prevención de úlceras asociadas al uso de AINES. No existen evidencias que amparen el uso profiláctico de IBPs en todos los pacientes en tratamiento con un AINE convencional, debiéndose limitar este uso a los grupos de riesgo conocidos, siendo los mismos edad superior a 60 años, sexo femenino, consumo concomitante

de corticoides y antecedentes de enfermedad péptica o algún episodio de hemorragia o perforación. Valorando eficacia y efectos adversos, los IBPs son superiores como profilaxis a los anti H2 y al misoprostol.

Reflujo Gastroesofágico

Es una enfermedad debida a trastornos de la motilidad, donde la secreción ácida gástrica tiene gran importancia patogénica y su inhibición constituye el modelo terapéutico más favorable tanto para la remisión de los síntomas y la curación de la esofagitis (tratamiento de la fase aguda) como para evitar la recidiva (tratamiento de mantenimiento). Los ensayos demuestran que los IBPs son los fármacos más efectivos en el tratamiento de la RGE.

Síndrome de Zollinger-Ellison

La potente hipersecreción ácido gástrica de este síndrome es la responsable del desarrollo de úlceras, síntomas de RGE, esofagitis péptica y diarrea, siendo los IBPs a dosis elevadas los fármacos más eficaces.

FARMACOCINÉTICA

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1-3 horas después de su administración. 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.

Vida media

La vida media plasmática es de 30-60 minutos, pero como forma parte de un enlace covalente con la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene más de 24 hs, 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.

Absorción

La absorción oral del Omeprazol varía según las formulaciones. La biodisponibilidad aumenta levemente con dosis repetidas y alcanza aproximadamente 100% en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. 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 mismo, capaces de liberar la sustancia sólo a valores de pH > 6. Su sitio de absorción es el intestino y a través del torrente circulatorio alcanza la célula parietal del estómago. La velocidad pero no la cantidad absorbida del fármaco se altera con el uso concomitante de alimentos, por ello debe administrarse con el estómago vacío.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de un 95 a 96%. Se distribuye mayoritariamente en el líquido extracelular.

Metabolismo

Es metabolizado en el hígado por el Citocromo P-450, por lo que sobre él pueden interaccionar los procesos metabólicos de otros fármacos que utilizan el mismo sistema de transformación. Al menos fueron identificados 6 metabolitos en la orina.

Excreción

El 60% de los metabolitos se excretan por la orina en las primeras 6 horas.

La excreción biliar parece también tener un rol significativo en la eliminación.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Oral: se comercializa en cápsulas conteniendo micropellets con cubierta entérica, para protegerlo del medio ácido estomacal debido a que al ser una base débil, en contacto con el medio es protonado e inactivado; se debe administrar con yogur o jugo de naranja, 30 min antes de las comidas sin masticar ni aplastar los gránulos. En caso de administración por sonda nasogástrica los pellets no deben ser molidos ni triturados, se debe disolver en 10 ml de Solución de Bicarbonato de Sodio 1M hasta obtener una suspensión.

Endovenosa: se debe reconstituir el vial con el disolvente del laboratorio fabricante ya que contiene un buffer para llevarlo a un pH adecuado de estabilidad. Luego de la reconstitución se obtiene una solución de 4 mg/ml. **Estabilidad: 4 horas** una vez reconstituido.

Administrar en bolo lentamente a una velocidad máxima de 4 mg/min.

Para administración en infusión se recomienda la dilución de **40 mg** (una ampolla) **en 100 ml de Solución Fisiológica 0,9%**, la cual tiene una estabilidad de **12 hs** a temperatura ambiente, o de **Dextrosa al 5%** que tiene una estabilidad de **6 hs** a temperatura ambiente, a una **concentración máxima de hasta 120 mg/250 ml**.

POSOLOGÍA (*)

INDICACIONES	DOSIS
Reflujo Gastroesofágico (RGE)	
<i>Esofagitis por reflujo</i>	20-40 mg/día, 4-8 semanas
<i>Úlcera esofágica</i>	40 mg/día, 12 semanas
<i>Mantenimiento</i>	Según síntomas y criterio médico
<i>ERGE sintomática</i>	20 mg/día, 4 semanas
	40 mg/día si no responde a 20 mg/día
	Si evoluciona favorablemente continuar tratamiento por 3 meses
Úlcera Duodenal (UD)	
<i>Tratamiento</i>	20 mg/día, 4-6 semanas
<i>Mantenimiento</i>	20 mg/día, 12 meses
Concomitantemente tratamiento de erradicación de H. Pylori	
Úlcera Gástrica (UG)	
<i>Tratamiento</i>	20 mg/día, 6-8 semanas
Hasta erradicación según biopsia	
UG/UD asociada a AINEs	
<i>Tratamiento</i>	Idem UG/UD
Síndrome de Zollinger Ellison	
<i>Inicial</i>	60 mg/día
<i>Mantenimiento</i>	20-120 mg/día
Hemorragia digestiva alta	
<i>Inicial</i>	80 mg en bolo
<i>Mantenimiento</i>	Infusión continua 8 mg/hora, 72 horas 20-40 mg/día, 6 semanas

(*) Revisión realizada en colaboración con el Servicio de Gastroenterología del Hospital El Cruce

POSOLOGÍA RECOMENDADA EN CASOS PARTICULARES:

- **Infantes/ niños**
VO: 0.7-1mg/kg/día, cada 24hs
IV: 0.7-3.3mg/kg/día
- **Ancianos:** la velocidad de eliminación del Omeprazol está ligeramente alargada; aun así, su vida media no supera las 4 hs, por lo que no es necesario modificar la dosificación en este grupo de pacientes.
- **Función renal alterada:** no necesita ajuste.
- **Función hepática alterada:** 10-20 mg es generalmente suficiente debido al aumento de la

biodisponibilidad y de la vida media plasmática del Omeprazol.

- **Embarazo y lactancia:** no se recomienda su uso, al menos que su utilización se considere indispensable.

Para obtener niveles de inhibición del 100% son necesarias dosis muy altas asociadas a intervalos de dosificación breves o bien la infusión continua intravenosa.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son diarrea, náuseas, mareos, cefaleas y con menor frecuencia erupción cutánea.

INCOMPATIBILIDADES

La solución endovenosa reconstituida no debe mezclarse con otras soluciones ni debe ser incorporada a soluciones para infusión.

INTERACCIONES

- El Omeprazol incrementa notablemente el pH gástrico reduciendo la absorción de medicamentos que requieren un medio ácido para ser absorbidos: Ketoconazol, Itraconazol, Vitamina B12, Hierro y Calcio. Por el contrario aumentan la absorción de Digoxina, Furosemida, AAS y Nifedipina.
- Las interacciones más importantes se producen por inhibición o inducción del Citocromo P450. Así el Omeprazol, puede prolongar el tiempo necesario para la eliminación de Diazepam, Fenitoína y Warfarina, pudiendo ser recomendable monitorizar a los pacientes. En relación a la controvertida interacción con el Clopidogrel, la ANMAT se expresa al respecto: "El Omeprazol inhibe el metabolismo de Clopidogrel a partir de la inhibición del citocromo P450 isoenzima (CYP2C19) el cual es responsable de la conversión de Clopidogrel en su metabolito activo. Los nuevos estudios publicados compararon el nivel sanguíneo del metabolito activo de Clopidogrel y su acción a nivel plaquetario en personas que tomaban Clopidogrel asociado a Omeprazol frente a pacientes que tomaron únicamente Clopidogrel. Estos estudios demostraron una reducción de aproximadamente el 45 % en los valores de metabolito activo a nivel plasmático y una reducción de hasta el 47% en la acción a nivel plaquetaria en personas que recibieron Clopidogrel con Omeprazol en comparación con los que recibieron Clopidogrel solo.

- Es importante destacar que estas interacciones se observaron si los dos fármacos se administraron al mismo tiempo o en un lapso de 12 horas”.
- La administración concomitante de Claritromicina o Eritromicina y Omeprazol produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de Omeprazol, mientras que la administración concomitante de Amoxicilina o Metronidazol no influye en las concentraciones plasmáticas del IBPs.
- La coadministración de Omeprazol y Tacrolimus puede elevar las concentraciones séricas de éste último. Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de Tacrolimus al introducir o suspender el tratamiento con el IBPs.
- La coadministración de Omeprazol (40 mg una vez/día) y Atazanavir (300 mg) /Ritonavir (100 mg) produjo una reducción importante de la exposición al Atazanavir (disminución de aproximadamente un 75% del área bajo la curva, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de Omeprazol no logró compensar su efecto en la exposición al Atazanavir. Los IBPs (incluido el Omeprazol) no deben co-administrarse con el Atazanavir.

Bibliografía

1. *Fichas técnicas autorizadas del Omeprazol, aprobadas por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), Ministerio de Salud de la Nación.*
2. *Boletín farmacoterapéutico de La Rioja volumen 3, Nro 1, Julio 2008. CERISIME. Subdirección General de Farmacia y Uso Racional de Medicamentos. Centro de Alta Resolución San Millán Obispo Lepe, 2, Logroño, La Rioja. España*
3. *Terapia Intensiva 4ª Edición, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Editorial Panamericana (2007).*
4. *García-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and European Association for the study of the liver single-topic conference. Hepatology 2008;47:1764–1772*
5. *Joseph Sung. Current management of peptic ulcer bleeding. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3 (1): 24-32.*
6. *Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22(2):243-59*
7. *Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández. Llamazares J, Villanueva C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. Gastroenterología y Hepatología; 2003; 26:70-85*
8. *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación. Actualización de información 25/02/10*
9. *Kenneth E.L. McColl. How I Manage H. Pylori -Negative, NSAID / Aspirin-Negative Peptic Ulcers. Am J Gastroenterol 2009; 104:190 193*
10. *P Malfertheiner, F Megraud, C O'Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, T Rokkas, N Vakil, E J Kuipers, The European Helicobacter Stu Grou Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772–781. doi: 10.1136*
11. *Peter J. Kahrilas, MD. Gastroesophageal Reflux Disease. N Engl J Med 2008;359:1700-7*
12. *Peter J. Kahrilas, Nicholas J. Shaheen, Michael F. Vaezi. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2008;135:1392-1413.*
13. *Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010.*
14. *García-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and European Association for the study of the liver single-topic conference. Hepatology 2008;47:1764–1772*
15. *Joseph Sung. Current management of peptic ulcer bleeding. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3 (1): 24-32.*
16. *Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22(2):243-59*
17. *Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández. Llamazares J, Villanueva C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. Gastroenterología y Hepatología; 2003; 26:70-85*