

**ARTÍCULO ORIGINAL**

Estudio comparativo para establecer la eficacia y seguridad de omeprazol 40 mg vs. esomeprazol 40 mg en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo (ERNE)

Comparative study to determine the efficacy and safety of 40 mg omeprazol vs. 40 mg esomeprazol in patients with non-erosive gastro-esophageal reflux disease (NERD)

Juan Miguel Abdo-Francis, José Luis Pérez-Hernández, Ceriolith Tenorio-Flores, Edwin Ornelas-Escobedo, Eduardo Pérez-Torres, Fernando Bernal-Sahagún.

Resumen

Introducción: Se han publicado diferentes estudios en relación con la eficacia y seguridad tanto de omeprazol como de esomeprazol, sin embargo a la fecha no encontramos estudios comparativos entre ambos con dosis de 40 mg.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de omeprazol 40 mg vs. esomeprazol 40 mg, en pacientes con ERNE.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio controlado, comparativo, longitudinal, prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria de 60 pacientes por cada uno de los dos grupos de tratamiento. La variable de eficacia primaria se determinó con base en el cuestionario de Carlsson-Dent. El estudio se realizó en 120 pacientes con diagnóstico clínico de ERNE atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, descartándose la presencia de esofagitis erosiva por endoscopia, previo a su inclusión.

Resultados: Completaron el estudio 53 pacientes en el grupo de esomeprazol y 59 pacientes en el de omeprazol. Los resultados observados no muestran diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos.

Conclusión: Omeprazol 40 mg demostró eficacia clínica y perfil de seguridad adecuados en el alivio de la sintomatología por ERNE, sin diferencia significativa al compararlo con esomeprazol. La adherencia terapéutica para ambos tratamientos fue adecuada.

Palabras clave: ERNE, omeprazol, esomeprazol, México.

Abstract

Introduction: Several studies have been published regarding the efficacy and safety of both omeprazole and esomeprazole in the treatment of non-erosive reflux disease (NERD), however, to date we found no studies comparing omeprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg.

Objective: To compare the efficacy and safety of omeprazole 40 mg vs. esomeprazole 40 mg in patients with NERD.

Methods: We carried out a controlled, comparative, prospective, double blind, randomized trial enrolling 60 patients per group. The primary efficacy variable was determined based on the Carlsson-Dent questionnaire. The study was conducted on 120 patients with NERD clinical diagnosis treated at the department of Gastroenterology at the Hospital General de México ruled out the presence of erosive esophagitis by endoscopy at inclusion.

Results: 53 patients completed the study in the esomeprazole group and 59 in omeprazole group. The observed results show no statistically significant difference between treatments.

Conclusion: Omeprazole 40 mg showed clinical efficacy and adequate safety profile in relieving the symptoms by NERD and no significant difference when compared with esomeprazole. Adherence to both treatments was appropriate.

Keywords: NERD, Esomeprazole, Omeprazole, Mexico.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el retorno del contenido gástrico al esófago que produce síntomas, que dan como resultado daño a la mucosa esofágica o a la de órganos contiguos. La ERGE afecta profundamente a la sociedad en términos de prevalencia de la enfermedad, costos económicos, afección psicológica y calidad de vida. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el tratamiento por ERGE cuesta más de \$20 billones de dólares anuales en servicios de salud y hasta \$75 billones de dólares por año en pérdidas de productividad para los empleadores.^{1,2} Esta enfermedad puede presentarse en tres variedades clínicas diferentes: la erosiva, la no erosiva y el esófago de Barrett.

Los pacientes con ERGE que presentan mucosa esofágica normal en la endoscopia, pertenecen a la variedad no erosiva (ERNE), constituyen la mayoría (50% a 70%) y representan a un grupo heterogéneo de pacientes con base en los resultados de la pHmetría y del índice de síntomas.³ Aunque se ha comprobado que la presencia de reflujo ácido representa el principal rol en la aparición de síntomas, hecho que también se ha relacionado con la severidad de la esofagitis erosiva, los mecanismos involucrados en la generación de los mismos todavía no han sido

completamente esclarecidos, particularmente en pacientes con ERNE. Por microscopía electrónica se ha demostrado la presencia de dilatación de los espacios intercelulares en pacientes con ERGE.⁴ Los síntomas clásicos de la misma, pirosis y regurgitación, son comunes en la población general y usualmente son fácilmente reconocidos. Sin embargo la ERNE puede manifestarse con diferentes síntomas esofágicos y extraesofágicos. Se han diseñado diversas pruebas para la evaluación diagnóstica de la ERGE según la presentación o problema clínico de cada paciente. El cuestionario diseñado por Carlsson-Dent (CCD) evalúa mediante siete sencillas preguntas de opción múltiple, los síntomas y sus asociaciones; asigna una puntuación para cada respuesta con un total posible en el rango de -7 a +18.⁵ Una puntuación de cuatro tiene sensibilidad diagnóstica de ERGE mayor de 90%. Existe elevada correlación entre la puntuación del cuestionario y la exposición esofágica al ácido. En un estudio realizado con población mexicana, el CCD mostró sensibilidad de 89% al compararse con pHmetría, y de 95% al compararse con los hallazgos endoscópicos. Este cuestionario aplica tanto a la ERNE como a su variante erosiva.⁶

La endoscopia evalúa la presencia y grado de esofagitis erosiva y esófago de Barrett. Esta prueba es diagnóstica de ERGE cuando se detectan erosiones

esofágicas.⁷ Este hallazgo endoscópico tiene especificidad de 90% a 95%, sin embargo, dado que la forma erosiva incluye sólo de 30% a 40% de los casos de ERGE, una endoscopia negativa permite asumir el diagnóstico de ERNE con un cuestionario de síntomas positivo.⁸

Las indicaciones absolutas de endoscopia incluyen: pacientes con síntomas de alarma (pérdida de peso, disfagia, hemorragia, anemia); evaluación de las secuelas de la ERGE, pacientes sin respuesta a tratamiento médico, así como escrutinio y vigilancia del esófago de Barrett.⁹⁻¹¹

Otros métodos para diagnóstico incluyen: Gamagrafía esofágica, con sensibilidad entre 14% y 86% y especificidad de 76%; la prueba de Bernstein, con sensibilidad de 42% a 84% y especificidad del 50% a 86% y el bilitec para evaluar reflujo duodenogástrico.^{7,12,13}

La prueba terapéutica con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) consiste en su administración empírica a doble dosis (omeprazol 20 mg *bid*, lansoprazol 30 mg *bid*, rabeprazol 20 mg *bid*, pantoprazol 40 mg *bid*, esomeprazol 40 mg *bid*) durante una a dos semanas y la evaluación de los síntomas de la enfermedad al final del tratamiento.⁸ Una mejoría superior a 50% de los síntomas establece el diagnóstico de enfermedad por reflujo.¹¹ La sensibilidad y especificidad informada para esta prueba es de 68% a 85% y de 24% a 73%, respectivamente. La prueba terapéutica con IBP se recomienda actualmente en pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo (pirosis), jóvenes (menores de 45 años) con síntomas de corta evolución sin síntomas de alarma, que hayan tomado algún medicamento antisecretor o un IBP de manera intermitente con mejoría parcial de sus síntomas, o en todas estas situaciones. La determinación ambulatoria del pH intraesofágico es el mejor método disponible en la práctica diaria actual para el estudio de enfermos con pirosis y regurgitaciones ácidas sin lesiones en la endoscopia, así como en el manejo de pacientes con síntomas típicos y atípicos de la enfermedad por reflujo refractario a tratamiento.⁷

La impedancia eléctrica intraluminal (IEI) informa sobre el tránsito del bolo alimentario en el esófago, detecta el reflujo gastroesofágico y las características físicas del mismo. Esta técnica puede combinarse con mediciones de manometría y pHmetría.^{14,15}

El tratamiento de la enfermedad por reflujo, tanto en su variante erosiva como en la ERNE, se fundamenta en el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

» Métodos

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado, comparativo, longitudinal, prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria a los siguientes tratamientos:

Tratamiento 1: Omeprazol 40 mg (una cápsula al día, 20 minutos previos al desayuno, durante 56 días).

Tratamiento 2: Esomeprazol 40 mg (una cápsula al día, 20 minutos previos al desayuno, durante 56 días).

La variable de eficacia primaria fueron los resultados del Cuestionario Carlsson-Dent.

Pacientes: El presente estudio, se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico clínico de ERNE atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, siendo descartada la esofagitis erosiva o sus complicaciones por una endoscopia realizada en un periodo no mayor a siete días previos a su inclusión. El rango de edad fue de 20 a 60 años, ambos sexos, con aceptación y firma de carta de consentimiento informado, sometidos a un método de anticoncepción temporal o definitivo en las mujeres, o bien vasectomía de la pareja sexual, capacidad de localización telefónica y ser habitantes del área metropolitana de la ciudad de México. Se excluyó a los casos con esofagitis erosiva determinada por endoscopia, administración de inhibidor de bomba de protones (IBP) durante los últimos 10 días, administración de antagonistas de receptores H₂, procinéticos o misoprostol durante los últimos siete días, administración de sucralfato o preparaciones con bismuto durante los últimos dos días, administración de cualquier medicamento utilizado para erradicar *Helicobacter pylori* durante los últimos 28 días, administración de glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores de la COX-2) o ketoconazol por más o igual a tres días consecutivos durante los siete días previos. De igual manera, se excluyó a los pacientes con enfermedad o disfunción renal o hepática clínicamente significativa, enfermedad cardiovascular, pulmonar o endocrinológica severa o inestable, enfermedades neoplásicas de cualquier clase durante los cinco años previos, excepto el cáncer de piel tratado exitosamente en remisión total después del tratamiento, enfermedad psiquiátrica o neurológica severa, historia conocida de síndrome de Zollinger-Ellison u otra condición de hipersecreción gástrica, cirugía previa anti-péptica u otra cirugía esofágica y/o del aparato gastrointestinal (excepto colecistectomía y

polipectomía), presencia de estenosis esofágica, divertículos esofágicos, várices esofágicas, acalasia o esófago de Barrett, gastritis erosiva, hemorrágica, varioliforme o reactiva, úlcera péptica aguda y/o complicaciones de úlcera, estenosis pilórica, tendencia a reacciones alérgicas por fármacos, especialmente con hipersensibilidad a uno de los componentes del estudio, abuso de alcohol, drogas o fármacos dentro del último año, pacientes con sospecha de no cooperar con el estudio o con participación en algún estudio de investigación clínica durante el último mes.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron 120 pacientes al estudio, 60 en cada grupo de tratamiento. Todos firmaron el formato de consentimiento informado. Se les aplicó el cuestionario de Carlsson-Dent y se asignaron a su grupo de tratamiento mediante un procedimiento aleatorio.

Evaluación: Fueron evaluados a los 14, 28 y 56 días de tratamiento mediante historia clínica y cuestionario de Carlsson-Dent, buscando además medicación concomitante, reacciones adversas y adherencia terapéutica.

Análisis estadístico: Consistió en obtener las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rango, desviación tipo) de las variables demográficas. Para evaluar la eficacia del tratamiento en los pacientes con ERNE y la calificación del cuestionario de síntomas se aplicó el análisis de variancia para mediciones repetidas, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 12. Para el análisis de los resultados de la seguridad se utilizó la prueba de *Ji cuadrada*,

comparando el número de pacientes que presentaron efectos adversos durante la administración del tratamiento.

Resultados

En total se incluyó a 120 pacientes; 60 se asignaron al grupo de esomeprazol, completando el estudio 53 (83.3%). Para el grupo de omeprazol se enrolaron 60 pacientes y completaron el estudio 59 de ellos (98.3%).

Un paciente (1.66%) del grupo de omeprazol y tres del de esomeprazol abandonaron voluntariamente el estudio; de estos últimos, uno por referir evento adverso no serio (dolor abdominal difuso tipo cólico y náuseas). Se descartaron tres pacientes del grupo de esomeprazol por registro inadecuado y un paciente por reporte de formato de caso (RFC) extraviado. En total salieron del estudio siete pacientes para el grupo de esomeprazol (11.66%) y uno para el de omeprazol (1.66%). Los datos demográficos de los pacientes se presentan en las **Tablas 1 y 2**.

Seguridad: Los dos medicamentos fueron bien tolerados y su perfil de incidencia de eventos adversos fue bajo: un evento adverso no serio para el grupo de omeprazol (mareo y cefalea) y un evento adverso no serio en el grupo de esomeprazol (dolor abdominal difuso tipo cólico y náuseas), razón por la que este último abandonó el protocolo. No se presentaron eventos adversos serios durante, o como resultado del tratamiento. Los resultados pueden observarse en las **Figuras 1 a 5**.

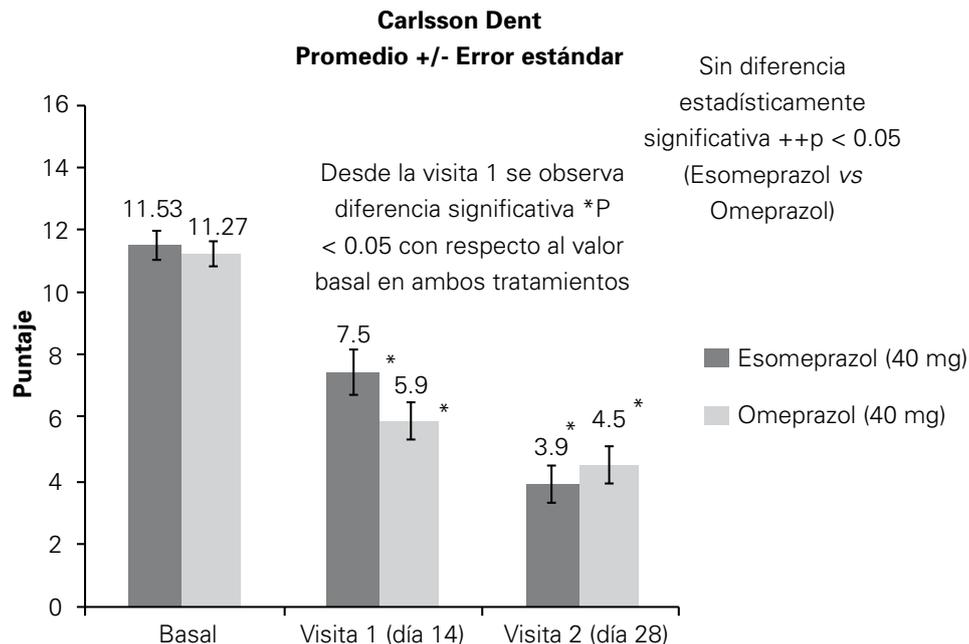
Tabla 1. Distribución por sexo.

Tratamiento	Hombre	Mujer	Total
Esomeprazol	15 (25%)	44 (75%)	59 (100%)
Omeprazol	19 (32%)	41 (69%)	60 (100%)

Tabla 2. Edad de los pacientes incluidos.

	Esomeprazol N = 59	Omeprazol N = 60
Promedio (años)	39.06	39.32
Desviación estándar	10.73	10.6524
Coefficiente de variación	27.5%	27.1%
Mínimo	20.0	20.0
Máximo	60.0	60.0

Figura 1. Resultados de eficacia (variable principal - cuestionario Carlsson-Dent).



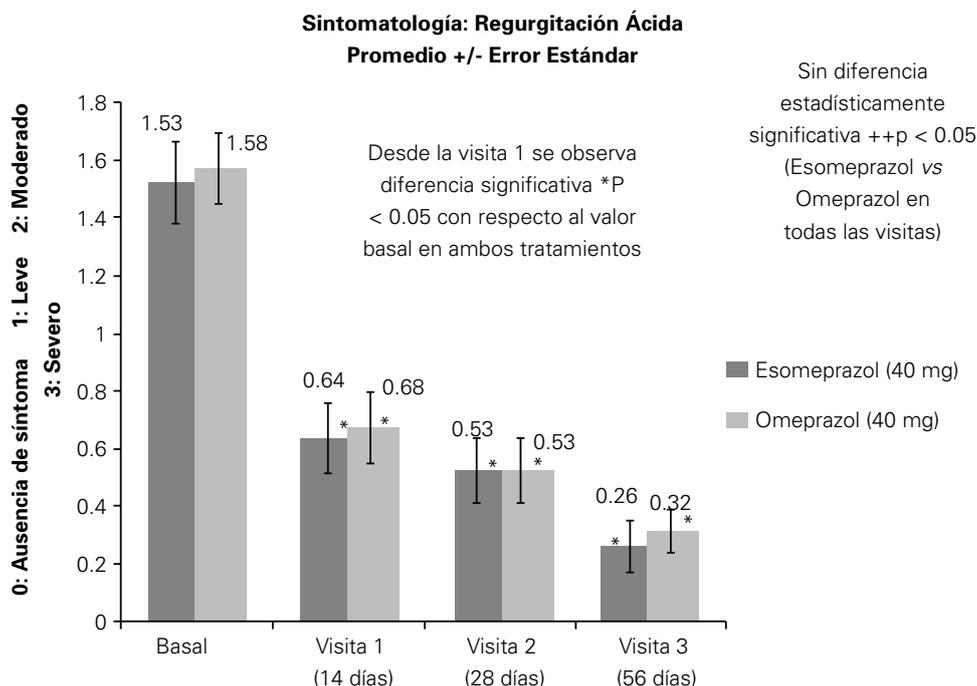
Con respecto a la variable principal, los resultados del cuestionario Carlsson-Dent en la **Figura 1**, se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la mejoría de los síntomas desde la primera visita con respecto al valor basal en ambos tratamientos. No se observa diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en cuanto a la respuesta entre omeprazol 40 mg y esomeprazol 40 mg en las evaluaciones realizadas a los 14 y 28 días.

Con respecto a la sintomatología asociada a ERNE, tanto el grupo de esomeprazol 40 mg como el de omeprazol 40 mg, mostraron respuestas de resolución de síntomas estadísticamente significativas con respecto al valor basal de tratamiento desde la primera semana; esto se puede observar en las **Figuras 2 a 5**, sin diferencia estadística al compararse entre los grupos de tratamiento a los 14, 28 y 56 días.

Discusión

La enfermedad por reflujo gastroesofágico se caracteriza por afectar la calidad de vida de los pacientes debido a los síntomas relacionados al reflujo como la pirosis o la regurgitación ácida. El tratamiento con IBP para la sintomatología asociada con ERNE ha demostrado a lo largo de los años ser la más efectiva y segura.³ Los objetivos de los tratamientos desarrollados a la fecha son el control adecuado de los síntomas con la restauración de la calidad de vida y prevención de recaídas de los pacientes. Muchos estudios han demostrado el efecto del omeprazol en el pH intragástrico de 24 horas. A dosis de 20 mg, omeprazol aumentó el pH por arriba de cuatro en cerca de 60% en el intervalo de 24 horas en pacientes con ERGE,

Figura 2. Regurgitación ácida.



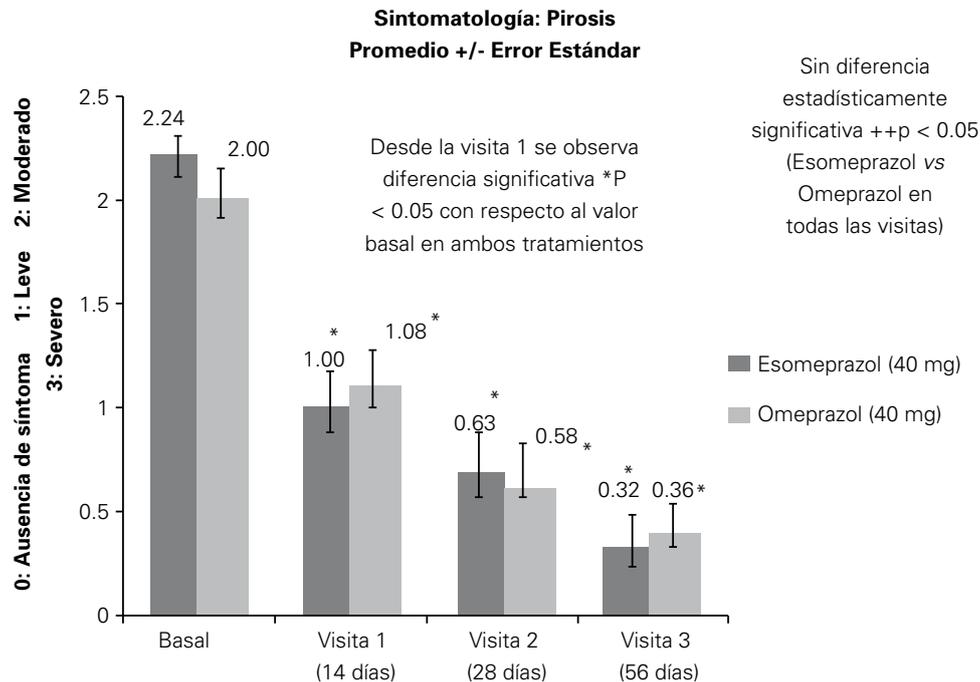
mientras que Blum y colaboradores señalaron un promedio de 51% en voluntarios sanos. Por otro lado, esomeprazol 40 mg aumentó el pH por arriba de cuatro en 70% del periodo de 24 horas.^{16,17}

Se ha observado un mayor porcentaje de curación con IBP cuando se comparan con antagonistas de los receptores H₂ (ARH₂). En la revisión llevada a cabo por Labenz y colaboradores se observa que en el grupo de trabajo de Sontag la curación de la esofagitis erosiva fue en 43 pacientes tratados con placebo, en 83 tratados con omeprazol (20 mg/día) y de 87 con omeprazol (40 mg/día), resultados de la evaluación y de los porcentajes de curación a las cuatro semanas, que fueron de 7%, 39% y 45%, respectivamente. A las ocho semanas, los porcentajes fueron de 14%,

74% y 75%, respectivamente. Grandes estudios clínicos han reclutado un número de pacientes que alcanzan el poder estadístico para demostrar diferencias significativas de curación después de cuatro y ocho semanas asociadas con diferentes dosis y tipos de IBP.¹⁸

Algunos autores consideran que existen múltiples y posibles causas de los síntomas de pacientes con pirosis y endoscopia negativa (reflujo no ácido, sensibilidad esofágica al ácido, hipersensibilidad esofágica generalizada, incluso condiciones extraesofágicas como el estrés, ansiedad y depresión);^{11,12} sin embargo, los pacientes con ERNE responden sintomáticamente a la terapia de supresión ácida. Armstrong y colaboradores¹⁹ realizaron tres estudios para comparar

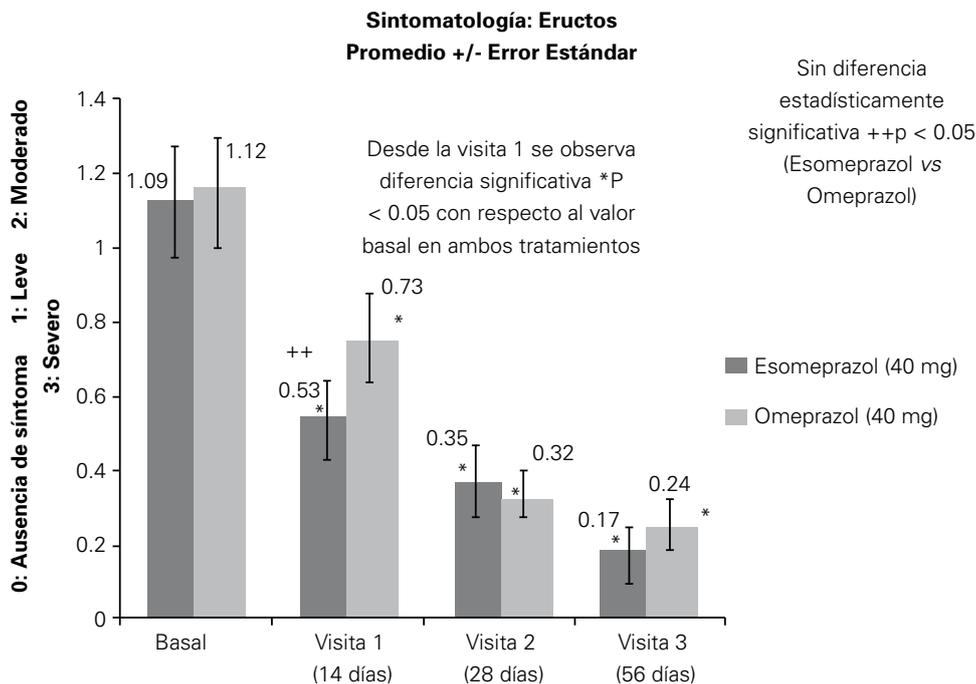
Figura 3. Pirosis.



la resolución de los síntomas con esomeprazol 40 mg, esomeprazol 20 mg u omeprazol 20 mg al día. Evidenciaron la resolución similar de la pirosis a las cuatro semanas en cada grupo de tratamiento: esomeprazol 40 mg, 56.7%, esomeprazol 20 mg, 60.5% y omeprazol 20 mg, 58.1%; no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cada estudio. En el estudio realizado por Johnson y colaboradores²⁰ con respecto al control del pH intragástrico en pacientes con síntomas por enfermedad por reflujo gastroesofágico, se demostró un mayor control del pH intragástrico con esomeprazol 40 mg *vs.* lanzoprazol 30 mg, concluyendo que el mayor control de la supresión de la secreción ácida depende del medicamento seleccionado al igual que la

dosis. Los diferentes estudios comparativos que existen entre omeprazol 20 mg y esomeprazol 40 mg consideran que ambos tratamientos tienen una eficacia clínica adecuada con remisión de los síntomas de la enfermedad por reflujo, sin embargo los porcentajes de eficacia son diferentes a favor de esomeprazol toda vez que los grupos de estudio comparan 40 mg de esomeprazol *vs.* 20 mg de omeprazol. El grupo de estudio de Chih-Yen en Taiwan, China, comparó 48 pacientes (25 en el grupo de esomeprazol y 23 en el de omeprazol) con resultados de mejoría en los síntomas desde el primer día de tratamiento: 72.7% para el grupo de esomeprazol y 50.0% para el grupo de omeprazol.²¹ Con respecto a la pirosis, los promedios de remisión en el primer día de tratamiento fueron

Figura 4. Eructos.



de: 77.3% para esomeprazol 40 mg y 65% para omeprazol 20 mg. A pesar de contar con un gran número de estudios comparativos entre esomeprazol 40 mg y omeprazol 20 mg en los cuales se denota una tendencia a mejores resultados con esomeprazol, no hay evidencia que compare esomeprazol 40 mg con omeprazol 40 mg. Consideramos importante contar con estudios comparativos para ver la eficacia y seguridad de omeprazol 40 mg en la remisión de síntomas de ERNE por lo cual diseñamos el presente estudio. Es importante también tener en la práctica médica opciones de tratamientos eficaces y seguros que permitan diversificar las alternativas para el óptimo manejo de nuestros pacientes. En nuestro estudio pudimos corroborar que omeprazol 40 mg es una alternativa

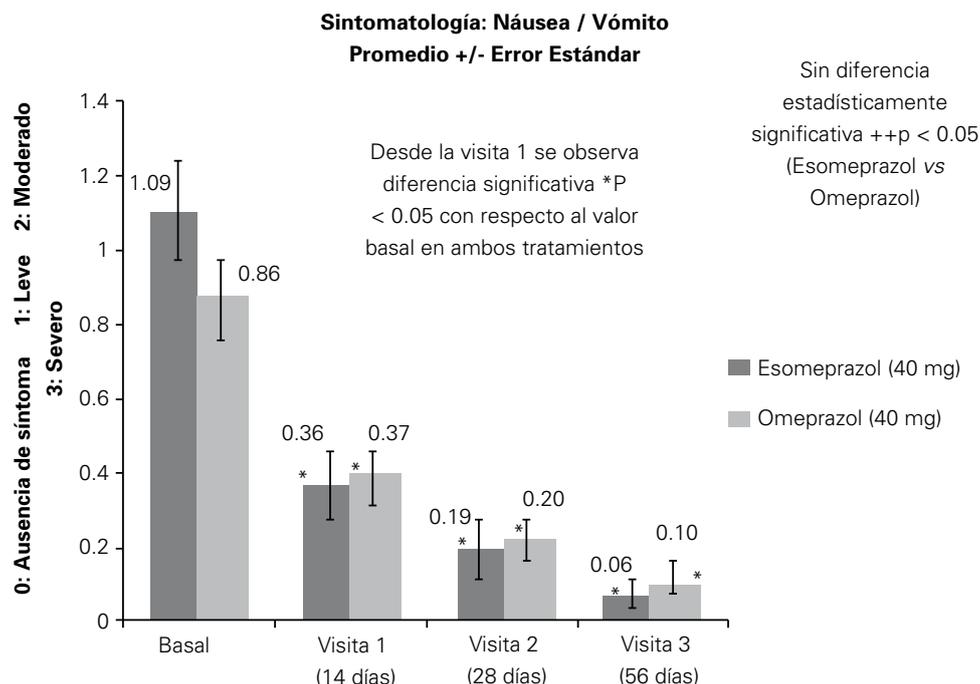
de tratamiento para el manejo de la sintomatología por ERNE y que es comparable a esomeprazol 40 mg con resultados que no muestran diferencias estadísticas significativas y con un perfil de seguridad adecuado.

Conclusiones

Omeprazol 40 mg demostró eficacia clínica adecuada en el alivio de la sintomatología por ERNE, sin diferencia significativa al compararlo con esomeprazol.

Omeprazol 40 mg demostró un perfil de seguridad adecuado con muy baja presencia de eventos adversos, similar al esomeprazol. La adherencia terapéutica fue adecuada para ambos tratamientos.

Figura 5. Náusea y vómito.



Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo irrestricto de Laboratorios Senosiain para la realización de este protocolo de investigación.

De igual manera agradecemos la colaboración de: Dr. Adalberto Corral Medina, Dra. Rosario Valdés Lias, Dr. Víctor Antonio García Guerrero, Dr. Ángel Mario Zárate Guzmán, Dr. Jorge Carreño Romero, Dr. Francisco Salas Gordillo.

Referencias

1. Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: The impact of gastro-esophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:259-272.
2. Brook RA, Wahlqvist P. Cost of Gastroesophageal reflux disease to the employer: a perspective from the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:889-898.
3. Hershovici T, Fass R. No erosive Reflux disease (NERD) - An update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
4. Alvaro-Villegas JC, Sobrino-Cossio S. Dilated intercellular spaces in subtypes of gastroesophageic reflux disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:302-307.
5. Numans ME, De Wit NJ. Reflux symptoms in general practice: diagnostic evaluation of the Carlsson-Dent gastro-oesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1049-1055.
6. Gomez-Escudero O, Remes-Troche J.M. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Carlsson-Dent en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Rev Gastroenterol Mex* 2004;69:16-23.
7. Sifrim D, Castell D. Gastro-esophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
8. Bianco MA, Rotondano G. Management of gastro-esophageal reflux disease: role of proton pump inhibitor test and upper gastrointestinal endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:271-275.
9. Nguyen VX. Appropriate use of endoscopy in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases: up-to-date indications for primary care providers. *Int J Gen Med* 2010;3:345-357.
10. Armstrong D. Endoscopic evaluation of Gastroesophageal Reflux disease. *Yale J Biol Med* 2000;72:93-100.

11. Fox M, Forgacs I. Gastro-esophageal reflux disease: Clinical review. *BMJ* 2006;332:88-93.
12. Howard PJ, Maher L. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, abnormal oesophageal acid exposure, and mucosal acid sensitivity are three separate, though related, aspects of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991;32:128-132.
13. GadEl-Hak NA, El-Hemaly M, Hamdy E, et al. Bile reflux measurement and its contribution to the severity of reflux esophagitis. *Saudi J Gastroenterol* 2007;13:180-6.
14. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151-162.
15. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient low oesophageal sphincter relaxation: A study using intraluminal electric impedance. *Gut* 1999;44:47-54.
16. Blum RA, Shi H, Karol MD et al. The comparative effects of lansoprazole, omeprazole, and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. *Clin Ther* 1997;19:1013-1023.
17. Lind T, Rydberg L. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-867.
18. Labenz J, Makfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. (Review). *World J Gastroenterol* 2005;11:4291-4299.
19. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:413-421.
20. Johnson DA, Stacy T. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimen Pharmacol Ther* 2005;22:129-134.
21. Chih-Yen Chen. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating esophagitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:3112-3117.