

Inhibidores de la bomba de protones en pediatría

J. Carcelén Andrés, C. Barroso Pérez, C. Fábrega Bosacoma, B. Feal Cortizas, V. Gallego Lago, E. Hidalgo Albert, M. T. Pozas del Río, A. Revert Molina-Niñirola, E. Valverde Molina, M. A. Wood Wood

Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH

Resumen

En los últimos años el uso de los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol), en pediatría es cada vez más frecuente; sin embargo los ensayos clínicos realizados son escasos. El objetivo de este trabajo es analizar la bibliografía publicada sobre este grupo de fármacos en niños y hacer una revisión de su utilización en los últimos siete años.

De todos ellos, omeprazol y lansoprazol son los que cuentan con mayor número de estudios, en concreto de omeprazol se han encontrado 122 citas bibliográficas y de lansoprazol 34 citas bibliográficas, que incluyen estudios que demuestran una buena tolerancia y eficacia. El resto de fármacos de la serie cuenta con muy pocos estudios. Las patologías que motivaron la prescripción fueron principalmente erradicación de *Helicobacter pylori*, reflujo gastroesofágico y esofagitis. El número de pacientes incluidos en los estudios revisados es muy heterogéneo, desde 8 a 122 y las edades estaban comprendidas entre 8 días y 17 años. Por otra parte, cabe destacar la inexistencia de formulaciones adaptadas a la población pediátrica y la dificultad que supone su administración, sobre todo a los pacientes de menor edad.

Como ocurre con otros muchos fármacos, sería necesario realizar ensayos clínicos que determinaran todos los parámetros farmacológicos en los distintos grupos de edad, y así permitir una administración segura y eficaz, así como su autorización por los diferentes registros sanitarios.

Palabras clave: Pediatría. Niños. Inhibidores de la bomba de protones. Omeprazol. Lansoprazol. Pantoprazol. Rabeprazol. Esomeprazol.

Carcelén Andrés J, Barroso Pérez C, Fábrega Bosacoma C, Feal Cortizas B, Gallego Lago V, Hidalgo Albert E, et al. Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farm Hosp* 2005; 29: 43-54.

Recibido: 12-03-2004
Aceptado: 22-04-2004

Correspondencia: Josefa Carcelén Andrés. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. C/ Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. e-mail: jca@grupobbva.net

Summary

In last years the use in the pediatric area of proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole) is more often, nevertheless the clinical trials carried out are poor. The aim of this work is to analyse the bibliography published about this kind of drugs in children and to make a revision of its use in the last seven years.

More studies with omeprazole and lansoprazole have been developed, to be exact omeprazole and lansoprazole is present in 122 bibliographic appointments and 34 for lansoprazole, which include studies that demonstrate a good tolerance and efficacy. The remaining proton pump inhibitors count with very few studies. The main therapeutic indications were the eradication of *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease and esophagitis. The number of patients included in the reviewed studies is quite heterogeneous, from 8 to 122 and the age range between 8 days and 17 years.

On the other hand, it could be highlighted the non-existence of formulations adapted to the pediatric population and the difficulty of administration specially in the youngest patients.

As in many other drugs, it would be necessary to carry out clinical trials in order to determinate the pharmacologic parameters at difference ages, which will allow a safe and effective administration, and its authorization by all Health Authorities.

Key words: Pediatrics. Children. Proton pump inhibitor. Omeprazole. Lansoprazole. Pantoprazole. Rabeprazole. Esomeprazole.

INTRODUCCIÓN

Entre los fármacos que se utilizan con frecuencia en pediatría se encuentran los que regulan el tubo digestivo (esofagitis por reflujo, úlceras gastroduodenales, etc.), cuyo tratamiento depende del control de la producción de iones H⁺. Los antagonistas de receptores H₂ han sido un gran avance en este tipo de patologías, sin embargo, en las dos últimas décadas se vienen utilizando fármacos

más potentes, los inhibidores de la bomba de protones (IBP): omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol, que constituyen una terapéutica de referencia en el tratamiento de la patología péptica del adulto y aunque posiblemente su eficacia en pediatría es comparable, su aplicación en este grupo de población se encuentra limitada debido a que no se han determinado con precisión los datos farmacocinéticos, sus indicaciones y el tratamiento a largo plazo, mediante ensayos clínicos que garanticen su uso y promuevan la comercialización de formulaciones orales líquidas adaptadas a la posología infantil y que faciliten su administración.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios publicados se han realizado en adultos y por lo tanto las guías de utilización en pediatría se basan en extrapolaciones de los datos así obtenidos sin estar validadas mediante ensayos clínicos específicos, lo que implica un importante riesgo, debido a los numerosos cambios fisiológicos existentes desde la infancia hasta la adolescencia, que pueden afectar a la farmacocinética del fármaco. Además, gran parte de la bibliografía publicada se refiere fundamentalmente a omeprazol y a lansoprazol, pero es muy escasa en cuanto al resto de fármacos de este grupo farmacológico.

OBJETIVO

El objetivo de este artículo es hacer una revisión del uso de los IBP en pediatría en los últimos siete años y analizar el número de publicaciones referentes a estos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha utilizado la bibliografía referenciada en las bases de datos *Micromedex*, *Medline* y *Embase* desde 1997 hasta la actualidad, así como las revistas de divulgación nacional, farmacopeas, monografías y fichas técnicas de los distintos fármacos registrados en España.

MECANISMO DE ACCIÓN

La secreción del ácido gástrico es el resultado de la acción de la célula parietal gástrica y está asociada a la enzima $H^+ / K^+ / ATPasa$ o bomba de protones, situada en la membrana apical, presente desde la 13ª semana de gestación¹. En el polo basal de la célula están situados los receptores específicos de los agentes estimulantes (acetilcolina, gastrina e histamina), o inhibidores de la secreción del ácido gástrico (prostaglandinas) mediante la presencia de calcio y ATP (Fig. 1).

Los IBP son profármacos, derivados benzimidazólicos (bases débiles) que tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanzan la célula parietal, donde se

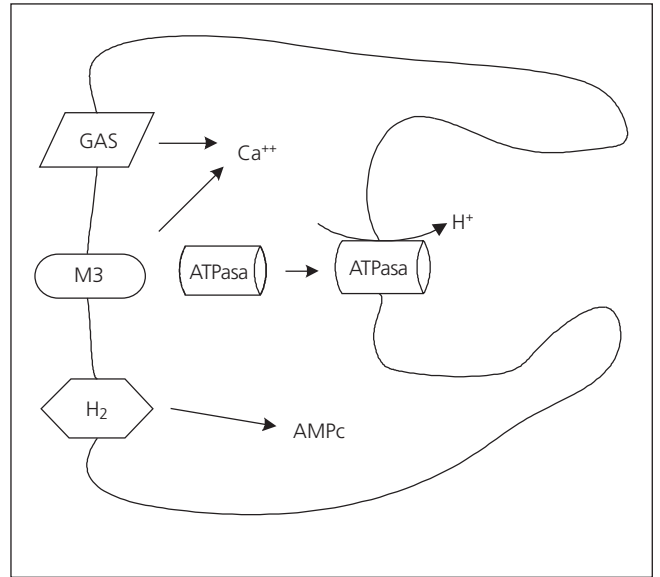


Fig. 1.- Secreción de ácido gástrico: célula parietal gástrica. Gas: receptor de gastrina; M3: receptor muscarínico tipo 3 de la acetilcolina; H₂: receptor de histamina tipo 2; ATPasa: migración a la superficie de la célula parietal durante la estimulación.

encuentran en un medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, donde se convierten en su forma activa al captar protones y convertirse en un compuesto tetracíclico activo (derivado sulfonamido). Este derivado reacciona rápidamente formando uniones disulfuro con los residuos cisteína de la cadena α del sector luminal de la ATPasa. Este enlace covalente con la ATPasa provoca su inhibición de forma irreversible (Fig. 2), con una alta especificidad, ya que interviene en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico, tan-

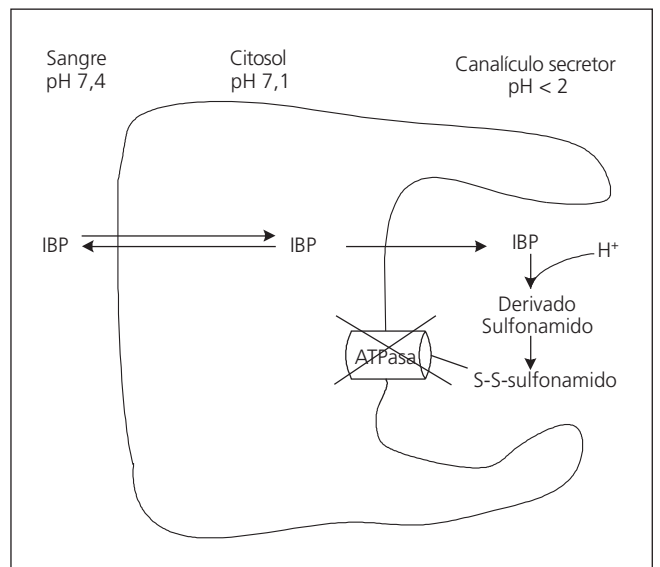


Fig. 2.- Llegada de IBP a la bomba de protones en el organismo. S-S-sulfonamido: puente disulfuro que establece el enlace covalente entre el derivado sulfonamido del IBP y la ATPasa provocando su inactivación irreversible.

to de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. La única forma que tiene la célula parietal para restaurar su capacidad de segregar ácido, consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima. Esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido. Por vía oral el efecto antisecretor máximo se obtiene a partir del cuarto día de tratamiento, que corresponde al tiempo necesario para alcanzar un equilibrio entre la inactivación y la renovación de la ATPasa^{2,3}. Este tiempo de renovación se desconoce en el caso de los niños.

FARMACOCINÉTICA

Los IBP son metabolizados completamente por el sistema citocromo P450, principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolismo depende de los isoenzimas específicos CYP2C19 y CYP3A4, por lo tanto los cambios en la maduración de este sistema pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los IBP. La actividad del citocromo

P450 se encuentra disminuida en el nacimiento y alcanza los niveles adultos a temprana edad, posteriormente supera dicha actividad durante la infancia para recuperar los niveles adultos después de la pubertad. Además existen otros factores dependientes de la maduración que pueden afectar al metabolismo de los IBP, como son la inmadurez de las células parietales y la relativa aclorhidria durante los primeros 20-30 meses de vida, que puede impedir la transformación de los IBP en su forma activa y por tanto acumularse en los canalículos intracelulares de las células parietales. El vaciado gástrico y el tránsito intestinal también varían con la edad y pueden afectar la biodisponibilidad de los IBP en la población pediátrica⁴. Israel y cols. sugieren un mayor aclaramiento de omeprazol en niños comparado con el de adultos⁵. Todo ello justifica la realización de estudios de seguridad y eficacia para determinar la dosis más apropiada en los diferentes grupos de edad.

La mayoría de estudios farmacocinéticos de IBP se han realizado en adultos, y los realizados en niños se limitan al omeprazol y lansoprazol; en la tabla I se resumen los estudios farmacocinéticos realizados con omeprazol y lansoprazol desde 1997⁶⁻¹⁴.

Tabla I. Estudios farmacocinéticos de IBP en niños desde 1997

| Estudio | Principio activo y vía de administración | Edad | Dosis (mg/kg) | AUC ($\mu\text{g/L/h}$) | $T_{1/2}$ (h) | Resultados |
|---|--|-------------------------------------|--|---------------------------|----------------------|---|
| Faure et al ⁶ n = 9 | Omeprazol IV | 4,5-27 meses | 0,56 1,16 | 780 3.950 | | El AUC se correlaciona con el porcentaje de tiempo en el cual el pH > 4 durante 24 h |
| Andersson et al ⁷ n = 8 | Omeprazol IV | < 10 días 4,5-17 meses | 0,4-1,2 bid 0,4-1,2 bid | | 1,6-2,1 | Los niños menores de 10 días poseen un metabolismo más lento que los niños de 4,5-17 meses, más similar al de adultos |
| Andersson et al ⁸ n = 24 | Omeprazol oral | 0-24 meses | 1,0 1,5 | 658 346 | 1,0 1,0 | Aumenta la exposición a omeprazol en niños < 5 meses |
| Andersson et al ⁹ n = 25 | Omeprazol oral | 1-6 años 7-12 años 13-16 años | 1,3 0,7 1,1 | 2.003 2.866 3.420 | 0,85 1,74 1,58 | Se incrementa el metabolismo cuando disminuye la edad desde el segundo año de vida |
| Kearns et al ¹⁰ n = 37 | Omeprazol oral | 2-16 años | 10 ó 20 mg Dosis única | 809,5 | 0,98 (0,7-1,4) | La farmacocinética es comparable a la de adultos |
| Faure et al ¹¹ n = 23 | Lansoprazol oral | 3 meses-13 años | 0,73 1,44 1,36 | 2.034 479 737 | 0,77 0,75 0,93 | El AUC es significativamente mayor en pacientes respondedores frente a no respondedores |
| Gremse et al ¹² n = 66 | Lansoprazol oral | 1-11 años | 15 mg/día (30 pacientes) 30 mg/día (29 pacientes) | 1.707 1.883 | 0,68 0,71 | Se emplean bajas dosis cuando el peso es < 30 kg. El perfil farmacocinético es similar al de adultos |
| Gunasekaran et al ¹³ n = 63 | Lansoprazol oral | 12-17 años | 15 mg/día 30 mg/día | 1017 2.490 | 0,84 0,95 | Perfil similar al de adultos |
| Tran et al ¹⁴ n = 40 | Lansoprazol oral | 18 días-14 años | 30 mg dosis única 30 mg/día (7-14 días) | 3.503 2.351 | 1,5 1,2 | La eliminación es menor en neonatos y mayor en niños respecto a los adultos. El efecto antisecretor disminuye con la edad |

Cabe destacar el estudio multicéntrico de Andersson y cols. (9) sobre omeprazol oral en diferentes grupos de edad (1-16 años), utilizando dosis comprendidas entre 0,7-1,3 mg/kg/día; en base a sus resultados el perfil farmacocinético en niños es generalmente similar al de adultos, aunque se demuestra una elevada actividad metabólica cuando disminuye la edad, lo que implicaría la utilización de dosis mayores en los grupos de menor edad. Andersson y cols.⁷, en otro estudio de omeprazol intravenoso realizado con neonatos menores de 10 días y niños entre 4,5 y 17 meses, utilizando dosis de 0,4-1,2 mg/kg dos veces al día, observaron que la vida media de eliminación y el aclaramiento eran mayores en el primer grupo de edad, lo que estaría correlacionado con el mayor grado de inmadurez del sistema enzimático citocromo P450 en la temprana edad. En cuanto al lansoprazol, Faure y cols.¹¹ realizaron un estudio con 23 niños con edades comprendidas entre 3 meses y trece años, utilizando dosis orales iniciales de 0,73 mg/kg/día y si no se obtenía respuesta, incrementaban la dosis hasta 1,44 mg/kg/día. Este estudio confirmó la relación existente entre el área bajo la curva y la inhibición del ácido gástrico, ya que en el grupo que respondió a la dosis inicial de 0,73 mg/kg/día, el valor del AUC fue mayor que el valor que se obtuvo en el grupo de no respondedores, en el cual se tuvo que incrementar la dosis. Los autores postularon que la falta de respuesta al tratamiento con la dosis inicial se debía a la variabilidad en la maduración del sistema enzimático metabolizador del lansoprazol.

Omeprazol

Omeprazol es el primero de los IBP comercializado y por lo tanto cuenta con un mayor número de citas bibliográficas que apoyan su uso en pediatría, de forma que se supone segura y eficaz, aunque no esté autorizado su uso en Europa y la FDA. En concreto se han encontrado 122 citas referentes al tratamiento de diferentes patologías como *Helicobacter pylori*¹⁵⁻⁵⁸, reflujo gastroesofágico (RGE) y esofagitis (40,59-94), a estudios farmacocinéticos⁶⁻¹⁰, régimen de dosificación largo^{10,71,95-96}, revisiones de utilización^{1,4,5,77,97-101}, aspectos galénicos^{102,103} y un grupo heterogéneo: profilaxis de úlcera de estrés, trasplante hepático, enfermedad de Menetrier, fibrosis quística, estenosis esofágica, esófago de Barrett, asma, etc.¹⁰⁴⁻¹²².

Omeprazol se encuentra comercializado en cápsulas de gelatina dura, que contienen gránulos de cubierta entérica, motivo por el cual su administración en niños está limitada. La principal dificultad de administración se debe a la incapacidad de los niños menores de 5 años para tragar la cápsula entera, y si elaboramos una suspensión de estos gránulos utilizando un medio ácido como zumo de frutas para evitar la disolución de la cubierta entérica, los niños con su reflejo innato a morder, además del sabor amargo del principio activo, dificulta en gran medida el cumplimiento del tratamiento con IBP⁵. Se han

propuesto métodos alternativos como son la administración de los gránulos no encapsulados por sonda nasogástrica o por sonda de gastrostomía con zumo de naranja, teniendo la misma eficacia y biodisponibilidad que la ingesta oral de la cápsula^{63,102}. Un hándicap importante en pediatría, lo constituye el no disponer de un preparado en forma líquida. Sin embargo, al igual que en pacientes adultos que no pueden deglutir, se puede preparar una suspensión de omeprazol diluyendo el contenido de las cápsulas en bicarbonato al 8,4%, para obtener una concentración de 2 mg/mL. Mediante estudio cromatográfico de alta resolución, la suspensión resultante mantiene su eficacia durante 14 días a temperatura ambiente y 30 días a 5 °C¹⁰³.

El uso más frecuente de omeprazol en niños ha sido en reflujo gastroesofágico, úlcera gastroduodenal y la erradicación de *Helicobacter pylori*. Aunque el laboratorio preparador no indica una guía de uso en niños, recientemente la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ha publicado una guía clínica donde recomienda una dosificación pediátrica de 1 mg/kg/día una o dos veces al día⁹³.

Los estudios más recientes referentes a reflujo gastroesofágico se encuentran resumidos en la tabla II. Destaca el estudio de Alliet y cols.⁹⁰ realizado en 12 lactantes (edad media 2,9 meses) que no habían respondido a la terapia convencional. Se empleó una dosis de 0,5 mg/kg/día que fue efectiva en la disminución y se observó mejoría de los síntomas, mejoría histológica y endoscópica, así como de la acidez intragástrica.

Kraynak y cols.⁹¹ realizaron un estudio con 115 pacientes (07-22 meses) durante 8 semanas, utilizando dosis de omeprazol de 0,5, 1 y 1,5 mg/kg/día. Los resultados obtenidos fueron una reducción de los síntomas en todos los grupos de edad y que con las dosis mayores (1 y 1,5), se obtenía una acción más rápida en cuanto a la mejoría de los síntomas. Malone y cols.⁹² realizaron un amplio estudio con 122 pacientes con edades comprendidas entre 2 y 16 años. Se utilizaron dosis de 10 mg cuando el peso era menor de 20 kg y 20 mg cuando el peso era mayor de 20 kg, durante cuatro semanas. La eficacia del tratamiento se definió como la ausencia de síntomas en los últimos cuatro días de tratamiento. En un 60% del grupo que recibió 10 mg fue eficaz el tratamiento y un 59% en los que recibieron 20 mg.

Algunos estudios evalúan la eficacia de omeprazol en pacientes pediátricos resistentes al tratamiento con bloqueantes selectivos de los receptores H₂ de la histamina^{87,90,98}. Estos estudios utilizaban pautas cortas de omeprazol, resultando ser más eficaces que dosis elevadas de anti H₂, incluida la vía intravenosa⁷².

Actualmente el tratamiento de elección en adultos para la erradicación de *Helicobacter pylori* es un inhibidor de la bomba de protones en triple terapia con dos antibióticos, sin embargo en pediatría es un tema controvertido. La bibliografía encontrada desde 1997 en población pediátrica se resume en la tabla III, donde se observa que el esquema

Tabla II. Estudios pediátricos realizados sobre reflujo gastroesofágico y omeprazol

| Estudio | Nº pacientes | Grupo de edad | Dosis diaria | Duración del tto. | Resultados |
|----------------------------------|--------------|-----------------------|--|--------------------------------------|--|
| Pashankar et al ⁶⁰ | 18 | 2,4-17 años | 0,8-2,3 mg/kg | 0,5-8,6 años | Buena tolerabilidad y efectividad en los síntomas asociados a RGE |
| De Giacomo et al ⁶¹ | 10 | 2-9 años | Peso < 30 kg: 20 mg Peso > 30 kg: 40 mg | 12 semanas | 100% de mejoría 60% recaídas |
| Fernández JM et al ⁶³ | 30 | 4 meses-10 años | 0,5-0,7 mg/kg | < 1 año: 2-4 sem > 1 año: 4-8 sem | Mejoría de los síntomas en la 1ª semana de tratamiento. Sin recaídas |
| Hassall et al ⁶⁷ | 57 | 1-16 años | 0,7-3,5 mg/kg | 12 semanas | Buena tolerabilidad. Alta efectividad (95%) La dosis eficaz es mayor que en adultos |
| Strauss et al ⁶⁸ | 18 | 2-17 años | 0,3-0,75 | 8-12 semanas | 76% asintomáticos 24% mejora de los síntomas Sin recaídas |
| Bohmer et al ⁶⁹ | 52 | 4-19 años | Peso < 20 kg: 20 mg (3 meses) D. mantenimiento: 10 mg (3 meses más) Peso > 20 kg: 40 mg (3 meses) D. mantenimiento: 10 mg (3 meses más) | 9 meses | 90% asintomáticos al tercer mes 14% de recaídas al 6º mes Se incrementa la dosis a 60 mg/kg/día (40 mg en un caso) Curación de todos los pacientes a los 9 meses |
| Alliet et al ⁹⁰ | 12 | 2,9 meses ± 0,9 meses | 0,5 mg/kg | 6 semanas | 83% mejoría de los síntomas. Mejoría persistente después de un año de seguimiento |
| Kraynak et al ⁹¹ | 115 | 0,7-21,8 meses | 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 1,5 mg/kg | 8 semanas | Reducción de los síntomas en todos los grupos Las dosis mayores son más efectivas |
| Malone et al ⁹² | 122 | 2-16 años | Peso < 10 kg: 10 mg Peso > 20 kg: 20 mg | 4 semanas | 83% de mejoría de los síntomas |

terapéutico más utilizado es omeprazol, amoxicilina y claritromicina. El único ensayo clínico realizado es el de Gottrand y cols.³¹. En este ensayo se randomizaron 63 niños de 3 a 15 años en dos grupos, uno con omeprazol, amoxicilina y claritromicina y el otro grupo con placebo, amoxicilina y claritromicina durante 7 días, obteniéndose un porcentaje de erradicación de 74,2 y 9,4 respectivamente. Moshkowitz y cols.²⁶ realizaron un estudio con 35 niños, a los que se les administró omeprazol 20 mg, claritromicina 250 mg, tinidazol o metronidazol 500 mg dos veces al día durante una semana. Se clasificó a los pacientes en dos grupos, en el primero se incluyó aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento de erradicación anteriormente y en el segundo, aquellos que sí lo habían recibido. Tras cuatro semanas se obtuvo una tasa de erradicación del 89% para el grupo 1 y 12,5% para el grupo 2.

Lansoprazol

Se han encontrado 34 citas bibliográficas sobre lansoprazol en pediatría, referentes a farmacocinética¹¹⁻¹⁴, formulación^{102,123}, reflujo gastroesofágico^{11-13,124-134}, *Helicobac-*

*ter pylori*¹³⁵⁻¹⁴⁰, revisiones^{1,4,5,77,99-101} y un grupo variado sobre fibrosis quística, profilaxis perioperatoria del aumento del ácido gástrico y anemia por deficiencia de hierro¹⁴¹⁻¹⁴⁶.

Lansoprazol es farmacológicamente similar a omeprazol. En España sólo se encuentra disponible en cápsulas que contienen gránulos de revestimiento entérico, aunque también se comercializa en forma de suspensión oral, pero no está disponible en España. Se han realizado estudios sobre la eficacia de lansoprazol en suspensión con bicarbonato sódico, como el de Sharma y cols.¹⁰², obteniéndose resultados similares en cuanto al mantenimiento del pH intragástrico, respecto a lansoprazol en microgránulos después de su administración. Phillips y cols.¹²³ utilizaron una suspensión de lansoprazol con bicarbonato sódico con una concentración de 3,3 mg/mL, reenvasada en viales de plástico opacos y una estabilidad de 14 días a temperatura ambiente o de 28 días en refrigeración.

Lansoprazol ha sido estudiado en niños con enfermedades relacionadas con el ácido gástrico resistente a los tratamientos convencionales (Tabla IV). Faure y cols.¹¹, estudiaron la farmacocinética y eficacia de lansoprazol en 23 niños con edades comprendidas entre 3 meses y 13

Tabla III. Estudios pediátricos sobre la erradicación de *Helicobacter pylori* y omeprazol

| Estudio | Grupo de edad (años) | Nº pacientes | Tratamiento | Duración (semanas) | % erradicación |
|---------------------------------|----------------------|--------------|---|--------------------|--|
| Gosciniak et al ¹⁵ | 8-14 | 62 | Omeprazol 0,5 mg/kg/día una o dos dosis (máx 20 mg/día) + amoxicilina 40-50 mg/kg/día (máx 1.000 mg bid) + claritromicina 15 mg/kg/día dos dosis (máx 500 mg bid) | 1 | 83,9 |
| Casswall et al ¹⁶ | 4-17 | 32 | Omeprazol 10-20 mg/día + claritromicina 7,5 mg/kg bid + metronidazol 7,5 mg/kg tid | 1 | 88 |
| Kawakami et al ¹⁸ | | 15 10 | Omeprazol 0,6 mg/kg/día (máx 20 mg bid) + amoxicilina 50 mg/kg/día (máx 1g bid) + claritromicina 30 mg/kg/día (máx 50 mg bid) | 1 10 días | 50 73 |
| Chan et al ²¹ | 3-19 | 33 | Omeprazol 10-20 mg bid + claritromicina 7,5 mg/kg tid + amoxicilina 20 mg/kg tid + metronidazol 7,5 mg/kg 5 veces al día | 1 | 94 |
| Frank et al ²² | 3-15 | 19 | Omeprazol 10 mg (< 10 años)-20 mg (> 10 años) bid + amoxicilina 25 mg/kg bid + claritromicina 7,5 mg/kg bid | 10 días | 100 79% los síntomas se resolvieron o mejoraron |
| Behrens et al ²⁵ | 3-18 | 105 | Omeprazol 1-2 mg/kg (máx 80 mg/día) + A-amoxicilina 50 mg/kg (máx 2 g/día) B-amoxicilina 50 mg/kg (máx 2 g/día) + claritromicina 20 mg/kg (máx 1 g/día) | 2 | A-52 B-83 |
| Moshkowitz et al ²⁶ | 10-19 | 27 | Omeprazol 20 mg bid + claritromicina 250 mg bid + tinidazol o metronidazol 500 mg bid | 1 | 89%(sin tratamiento previo) |
| Dohil et al ²⁸ | 10-19 | 15 | Omeprazol 10-20 mg bid + claritromicina 250-500 mg bid + metronidazol 250-500 mg bid | 2 | 93 |
| Gottrand et al ³¹ | 3-15 | 31 32 | Omeprazol 10-20 mg bid + amoxicilina 25 mg/kg bid + claritromicina 7,5 mg/kg bid Amoxicilina + claritromicina + placebo bid | 1 | 74,2 9,2 |
| Shcherbakov et al ³² | 5-15 | 106 | Amoxicilina 750 mg/día + metronidazol 30-40 mg/día A-omeprazol 20-40 mg/día B-omeprazol genérico 20-40 mg/día C-ranitidina 150 mg bid | 1 | 89 80 74 |
| Tiren et al ³⁹ | 4-17 | 32 | Omeprazol 0,3 mg/kg bid (máx. 20 mg bid) + amoxicilina 50 mg/kg bid (máx. 750 mg bid) + claritromicina 15 mg/kg bid (máx 500 mg bid) | 2 | 75 |
| Kato et al ⁴¹ | 8-16 | 10 12 | Omeprazol 0,6 mg/kg bid + amoxicilina 30 mg/kg bid Omeprazol + amoxicilina + claritromicina 15 mg/kg bid | 2 | 92 70 |

bid: dos veces al día, tid: tres veces al día.

años con reflujo gastroesofágico. Las dosis utilizadas fueron 0,73 mg/kg (n = 9) y en 14 pacientes que no respondieron a la dosis inicial 1,44 mg/kg (n = 14) durante 7 días. El 65% de los pacientes²³ respondió al tratamiento, 9 con la dosis baja y 6 con el doble de dosis. Dentro del grupo de respondedores, en 15 pacientes (50%) remitió la enfermedad en 28 días confirmado por endoscopia.

Franco y cols.¹³¹ realizaron un estudio con 35 niños con edades comprendidas entre 3 y 15 años con reflujo gastroesofágico, donde se verificó la eficacia de lansoprazol y la supresión de los síntomas. Se agruparon los pacientes en dos grupos, en el primero se incluyeron 12 pacientes y se utilizaron dosis comprendidas entre 1,3 a

1,5 mg/kg/día; de ellos 9 llegaron a la curación, uno no respondió y 2 mejoraron su sintomatología. En el segundo grupo (23 pacientes), las dosis utilizadas fueron 0,8-1 mg/kg pero requirieron aumentar la dosis 1,5 veces la dosis inicial de forma escalonada. De ellos en 8 se obtuvo curación, 7 no respondieron y 8 mejoraron su sintomatología.

En cuanto a la erradicación de *Helicobacter pylori*, Shashidhar y cols.¹³⁵ realizaron un estudio que incluyó 32 niños con gastritis por *Helicobacter pylori* confirmado por endoscopia. El tratamiento consistió en lansoprazol 0,225 mg/kg dos veces al día, amoxicilina 20 mg/kg dos veces al día y claritromicina 250 mg dos veces al día en pacientes meno-

Tabla IV. Estudios pediátricos sobre lansoprazol desde 1997

| Estudio | Nº pacientes | Grupo de edad (años) | Tratamiento | Duración (semanas) | Resultados |
|---------------------------------|--------------|----------------------|--|--------------------|--|
| <i>Reflujo gastroesofágico</i> | | | | | |
| Faure et al ¹¹ | 23 | 3 meses-13 años | 0,73 mg/kg 1,44 mg/kg | 4 | 9/23 respondieron a la dosis baja 6/14 respondieron al doblar la dosis 8/14 no respondieron |
| Tolia et al ¹²⁷ | 62 | 1-11 | Peso < 30 mg: 15 mg Peso > 30 kg: 30 mg 30-60 mg | 8-12 | Mejoría de los síntomas en 76% De 27 pacientes con esofagitis erosiva, 21 |
| Franco et al ¹³¹ | 35 | 3-15 años | 1,3-1,5 mg/kg 0,8-1,0 mg/kg | 12 | -12 pacientes respondieron a la dosis inicial, de ellos 9 sanaron, uno no respondió y 2 mejoraron -23 pacientes que necesitaron incrementar la dosis 1,5 veces escalonadamente. De estos 8 sanaron, 7 no respondieron y 8 mejoraron |
| Gupta et al ¹³³ | 63 | 12-17 años | 15 mg 30 mg | 5 días | 69% mejoría sintomática con 15 mg y 74% con 30 mg |
| Haber et al ¹³⁴ | 63 | 1-12 años | Peso < 30 mg: 15 mg Peso > 30 kg: 30 mg | 8 | 100% mejoría endoscópica. 5 pacientes necesitaron 12 semanas para obtenerla |
| <i>Helicobacter pylori</i> | | | | | % erradicación |
| Shashidhar et al ¹³⁵ | 32 | 1-25 | Lansoprazol 0,225 mg/kg bid (máx 15 mg/kg) + claritromicina 250-500 mg bid + amoxicilina 20 mg/kg bid (máx 1g bid) | 2 | 54 |
| Kocak et al ¹³⁶ | 19 | 10-15 | Lansoprazol 0,75 mg/kg bid + claritromicina 7,5 mg/kg bid + amoxicilina 13,3 mg/kg tid | 4 | 73,7 |
| Kato et al ¹³⁷ | 15 | 2-17 | Lansoprazol 30 mg/día + claritromicina 7,5 mg/kg bid + amoxicilina 13,3 mg/kg tid | 1 | 87 |

bid: dos veces al día, tid: tres veces al día.

res de 10 años o 500 mg dos veces al día en pacientes mayores de 10 años, durante dos semanas. Obtuvieron una baja tasa de erradicación del 54%, lo que fue atribuido a un posible incumplimiento, resistencia antibiótica y tipo de infección por *Helicobacter pylori*. Un estudio similar es el de Kocak y cols.¹³⁶ con 19 niños, en el que se utilizó un esquema terapéutico que comprendía tratamiento con lansoprazol 0,7 mg/kg dos veces al día, claritromicina 7,5 mg/kg dos veces al día y amoxicilina 13,3 mg/kg tres veces al día durante 4 semanas. La erradicación de *Helicobacter pylori* fue del 74% de los pacientes sometidos al estudio.

Pantoprazol

Este IBP posee un perfil farmacológico similar al de los otros miembros de esta familia, aunque se distingue por mostrar pequeñas diferencias en la localización de su unión con la ATPasa- H⁺/ K⁺.

La eficacia y seguridad de pantoprazol no ha sido esta-

blecida en la población pediátrica. Se ha encontrado un artículo publicado por Madrazo de la Garza y cols.¹⁴⁸, cuyo objetivo es estudiar la eficacia y seguridad de pantoprazol en 15 niños con esofagitis y edades comprendidas entre 6 y 13 años, utilizando una dosis diaria de 0,5-1,0 mg/kg/día durante 28 días. Al término del tratamiento se observó curación endoscópica en el 47% y una mejoría al menos parcial de los síntomas clínicos. Un 80% experimentó mejoría completa en al menos uno de los síntomas monitorizados. Pantoprazol fue bien tolerado y no se observaron reacciones adversas, excepto en un paciente que experimentó una elevación transitoria de las transaminasas séricas, que remitió tres semanas después de completar el tratamiento.

Rabeprazol

No se ha encontrado ningún estudio realizado sobre rabeprazol en la población pediátrica.

Esomeprazol

Esomeprazol es el IBP más reciente y el primero sintetizado como isómero, en concreto es el isómero S de omeprazol. El hígado metaboliza ambos isómeros de forma diferente, de manera que el isómero S es metabolizado menos eficientemente y por lo tanto alcanza niveles séricos mayores. Tampoco existen estudios pediátricos referentes a esomeprazol.

Tratamiento de larga duración con IBP

Los IBP han demostrado un perfil de tolerabilidad bastante bueno a corto plazo (8-12 semanas) en todos los estudios pediátricos; sólo se han observado efectos adversos moderados como dolor de cabeza, náuseas y diarreas. Si embargo, el uso crónico de estos potentes inhibidores de la secreción ácida y sus efectos sobre la mucosa gástrica, no se conocen bien y únicamente se han realizado estudios en modelos animales. Existe una doble controversia, por una parte su actuación sobre los niveles de gastrina y por otra por el crecimiento bacteriano y la formación de compuestos cancerígenos.

La inhibición de la secreción ácida producida por los IBP se correlaciona con un aumento de los niveles plasmáticos de gastrina, ya que su liberación por las células antrales está regulada por el valor del pH intragástrico. La gastrina, además de estimular la producción de H^+ , por la célula parietal, posee un efecto trófico sobre las células de la mucosa gástrica, por lo que si su incremento es mantenido, puede desencadenar hiperplasia en diferentes poblaciones celulares de la mucosa, reversible una vez regularizados sus niveles plasmáticos. Cuando el tratamiento es enérgico y prolongado, se ha demostrado la posibilidad de desarrollar carcinoides de células endocrinas^{2,149}. Sin embargo, esta correlación entre el aumento de gastrina y efectos carcinogénicos es todavía teórica y podría estar ligada a factores independientes, de carácter genético fundamentalmente.

Pashankar y cols.⁹⁵ publicaron un estudio realizado con 31 niños y un intervalo de edad de 1-14 años, que recibieron tratamiento con omeprazol (0,6-3,3 mg/kg/día) durante 6-90 meses. La concentración de gastrina plasmática se obtuvo en 20 pacientes: 46-689 ng/L (rango normal: 0-150 ng/L). A partir de 10-48 meses de tratamiento con omeprazol 7 pacientes (22%) desarrollaron nódulos y/o pólipos gástricos, sin diferencias significativas por edad, duración de tratamiento, dosis de omeprazol y niveles plasmáticos de gastrina.

En otro estudio de Pashankar y cols.⁹⁶ evaluaron los cambios celulares en la mucosa antral en 6 niños que recibieron omeprazol entre 4 y 7 años. Las células G localizadas en las glándulas pilóricas del antro gástrico segregan gastrina, esta secreción es inhibida por la somatostatina segregada por las células D. Estos autores observaron un incremento significativo de la células G frente a

las células D, alterándose la relación de células G/D. Sin embargo, las consecuencias de este cambio son desconocidas, aunque se podría asociar hipergastrinemia con los tratamientos de larga duración con IBP.

Por otra parte periodos prolongados de hipoclorhidria en el estómago podrían favorecer el crecimiento bacteriano, ya que la secreción ácido gástrica actúa como una primera barrera defensiva frente a los posibles gérmenes ingeridos con la comida o procedentes de la flora de otros territorios digestivos, en especial la boca (valores de pH inferiores a 4 impiden el crecimiento bacteriano al poseer una actividad bactericida). Las consecuencias de esta colonización son importantes en aspectos nutricionales: malabsorción, diarreas, deficiencia de vitamina B₁₂, etc. Pero la práctica clínica no confirma esta relación en pacientes tratados con los potentes antisecretores modernos¹⁴⁴, debido a que no se inhibe la secreción ácida durante todo el día y a lo largo de 24 horas persisten periodos durante los cuales se consiguen pH menores de 4, suficientes para frenar la colonización bacteriana.

Otra consecuencia teórica de la hipoclorhidria y el subsiguiente crecimiento bacteriano, es la formación de compuestos N-nitrosos que han demostrado ser cancerígenos en animales, pero no existe en la actualidad ningún dato que relacione de forma causal directa el tratamiento farmacológico inhibidor de la secreción ácida con la aparición de cáncer gástrico.

Por tanto, se refuerza la necesidad de actuar con prudencia en la utilización de IBP durante largos periodos en la población infantil.

Interacciones medicamentosas

En la metabolización hepática de los IBP, desempeña un importante papel el sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP2C19 y CYP3A4), pudiendo interactuar con otros fármacos que utilizan la misma ruta metabólica, mediante inhibición, inducción o competición. El mayor riesgo de interacción variará en función de la dependencia con el citocromo P-450, siendo el omeprazol el que mayor número de interacciones muestra, especialmente con diazepam, fenitoína y warfarina. Sin embargo la repercusión clínica es limitada, aunque debería monitorizarse sobre todo en los pacientes pediátricos.

Por otra parte, se deberán tener en cuenta aquellos fármacos que son sensibles al ácido gástrico y pueden verse afectados cuando se administran IBP. Por ejemplo, los ácidos débiles como digoxina, ácido acetilsalicílico y furosemida, pueden incrementar su absorción y las bases débiles como ketoconazol pueden reducirla. Los antibióticos que son ácido débiles, pueden incrementar su biodisponibilidad y por tanto su eficacia, lo que podría estar implicado en el éxito de la triple terapia para *Helicobacter pylori*.

CONCLUSIONES

Los estudios sobre el uso de IBP en población infantil, para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la secreción gástrica y erradicación de *Helicobacter pylori*, sugieren que este grupo de fármacos parece ser seguro y eficaz a corto plazo, por lo que su utilización irá en aumento en los próximos años. Sin embargo, al igual que ocurre en otros muchos grupos de fármacos, sería necesario diseñar ensayos clínicos para determinar con precisión la posología más adaptada a los diferentes grupos de edad, debido a las diferencias fisiológicas que se producen desde el neonato hasta la adolescencia.

Por otra parte, los efectos de IBP a largo plazo, tampoco están determinados con exactitud, por lo que se debería hacer un seguimiento de los efectos del tratamiento y utilizar con cautela los IBP durante largos periodos de tiempo.

La mayoría de estudios realizados sobre IBP se han encontrado en omeprazol y lansoprazol. El resto del grupo cuenta con muy poca o ninguna información en población pediátrica y de momento debería evitarse su uso.

Esta revisión muestra una vez más la diferencia existente entre tratar a un adulto o tratar a un niño; en el primer caso los tratamientos administrados en un alto porcentaje están avalados por un importante número de

ensayos clínicos, garantizando su seguridad y eficacia, mientras que en el caso de los niños esta premisa no se cumple exactamente. Se estima que más del 50% de los fármacos utilizados en población infantil no cuentan con estudios propios, particularmente en medicina especializada, lo que conduce al empleo de fármacos no autorizados, al menos en sus indicaciones o formulaciones, lo que puede generar riesgos importantes como ausencia de eficacia, efectos secundarios inesperados, sobredosificación, etc.

En un trabajo realizado por el Grupo Español de Farmacia Pediátrica¹⁵⁰, llevado a cabo en 6 unidades de neonatología, se pudo comprobar que el 17% de los neonatos ingresados (346) estaba en tratamiento con medicamentos no autorizados, bien por la edad o por indicación no autorizada. Los principales problemas que se derivan de la ausencia de medicamentos adaptados al niño son: la falta de disponibilidad de nuevos fármacos, la ausencia de formulaciones adecuadas para su correcta administración y la falta de información en relación a dosis, toxicidad específica, seguridad a largo plazo, etc. Por tanto, se debería iniciar una política de incentivos y exigir responsabilidad a la industria farmacéutica, para que pusiera en marcha la investigación en la población pediátrica con mayor frecuencia y legislando medidas reguladoras que lo permitan.

Bibliografía

1. Faure C, Pelatan C, Languépin J. Proton pump inhibitors in pediatrics. *Arch Pediatr* 1999; 6: 650-6.
2. Flórez J. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: Flórez J, eds. *Farmacología Humana*, 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997. p. 757-65.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT base de datos del medicamento y parafarmacia (CD-ROM). Madrid, 2003.
4. Gibbson TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 25-40.
5. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 568-79.
6. Faure C, Michaud L, Shaghghi EK, Popon M, Turck D, Navarro J, et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24 hour intragastric pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 144-8.
7. Andersson T, Göthberg G, Friberg L, Gatzinsky V, Lundborg P, Rosen E. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in neonates and infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 424.
8. Andersson T, Andersson G, Dasen S, Kuczmanski M, Mulberg AE, Tolia V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral omeprazole in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 416.
9. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *International Pediatric omeprazole pharmacokinetic group. Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3101-6.
10. Kearns GL, Andersson T, James LP, Gaedigk A, KraynakRA, Abdel-Rahman SM, et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 840-8.
11. Faure C, Michaud L, Shaghghi EK, Laurence M, Mougnot JF, Hankard R, et al. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1397-402.
12. Gremse D, Winter H, Tolia V, Gunasekaran T, Pan WJ, Karol M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl. 4): S319-26.
13. Gunasekaran T, Gupta S, Gremse D, Karol M, Pan WJ, Chiu YL, et al. Lansoprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease: pharmacokinetics, pharmacodynamics, symptom relief efficacy, and tolerability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl. 4): S327-35.
14. Tran A, Rey E, Pons G, Pariente-Khayat A, D'Athis P, Sallerin V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 359-67.
15. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanek B, Blitek A. Helicobacter Pylori Antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 376-80.
16. Casswall TH, Alfvén G, Drapinski M, Bergström M, Dahlström KA. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 415-8.
17. Domingo D, Alarcon T, Vega AE, García JA, Martínez MJ, López-Brea M. Microbiological factors that influence the eradication of Helicobacter pylori in adults and children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 431-4.
18. Kocsis I, Arato A, Bodanszky H, Szonyi L, Szabo A, Tulassay T, et al. Short-term omeprazole treatment does not influence biochemical parameters of bone turnover in children. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 129-32.

19. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal AC, Magni AM, Pardo ML, Patricio FR. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2001; 38: 203-6.
20. Ozen H, Dinler G, Akyon Y, Kocak N, Yuca A, Gurakan F. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001; 63: 234-8.
21. Chan KL, Zhou H, Ng DK, Tam PK. A prospective study of a one-week nonbismuth quadruple therapy for childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1008-11.
22. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424-7.
23. Makrithatis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3710-4.
24. Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 198-200.
25. Behrens R, Lang T, Keller KM, Bindl L, Becker M, Rodeck B, et al. Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
26. Moshkowitz M, Reif S, Brill S, Ringel Y, Arber N, Halpern Z, et al. One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and nitroimidazole for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 102: E14.
27. Robinson DM, Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* in the pediatric population. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1247-9.
28. Dohil R, Israel DM, Hassall E. Effective 2-wk therapy for *Helicobacter pylori* disease in children. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 244-7.
29. Knippig C, Arand F, Leodolter A, Nilius M, Bayerdorffer E, Klein U, et al. Malfertheiner P. Prevalence of *H. pylori*-infection in family members of *H. pylori* positive and its influence on the reinfection rate after successful eradication therapy: a two-year follow-up. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 383-7.
30. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A. Appearance of *Helicobacter pylori* antigen in stool specimens of children with chronic gastritis. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 12: 104-7.
31. Gottrand F, Kalach N, Spycykerelle C, Guimber D, Mouge not JF, Tounian P, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001; 139: 664-8.
32. Shcherbakov PL, Filin VA, Volkov IA, Tatarinov PA, Belousov YB. A randomized comparison of triple therapy *Helicobacter pylori* eradication regimens in children with peptic ulcers. *J Int Med Res* 2001; 29: 147-53.
33. Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 701-5.
34. Street ME, Caruana P, Caffarelli C, Magliani W, Manfredi M, Fornaroli F, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in *Helicobacter pylori* infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 419-22.
35. Khor CJ, Fock KM, Ng TM, Teo Ek, Sim CS, Tan AL, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer relapse, following successful eradication in an urban east Asian population. *Singapore Med J* 2000; 41: 382-6.
36. Bardhan K, Bayerdorffer E, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Lind T, Megraud F, Delchier JC, et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2000; 5: 196-201.
37. Lerro P, Perrucci V, Morra I, Lombardo L, Gaido F, Ansaldo N. CagA seropositivity and the severity of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1312-5.
38. Stringer, Veysi VT, Puntis JW, Batcup G, Dixon MF. Gastroduodenal ulcers in the *Helicobacter pylori* era. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1181-5.
39. Tiren U, Sandstedt B, Finkel Y. *Helicobacter pylori* gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Paediatr* 1999; 88: 166-8.
40. Langtry HD, Wilde MI. Omeprazole. A review of its use in *Helicobacter pylori* infection, gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1998; 56: 447-86.
41. Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole-based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100: E3.
42. Niv Y, Abuksis G, Koren R. 13C-urea breath test, referral patterns, and results in children. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 142-6.
43. Sharon N, Kenet G, Toren A, Mandel M, Neumann Y, Kaplinsky C, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoma in a girl. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 177-80.
44. Berquist WE. New, improved *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 360-1.
45. Ozgenç F, Akman SA, Arıkan Ç, Alkanat MB, Aydogdu S, Yagci RV. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 507.
46. Sykora J, Cerna Z, Hejda V, Varvarovska J, Stozicky F. Hypergastrinemia associated with *Helicobacter pylori* infection and sideropenic anemia in a 15-year-old. *Cas Lek Cesk* 2002; 141: 739-41.
47. Torres J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65 (Supl. 4): 13-9.
48. Malaty HM. *Helicobacter pylori* infection and eradication in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2000; 2: 357-65.
49. Tolia V. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Curr gastroenterol Rep* 1999; 1: 308-13.
50. Vandenplas Y, Hegar B. *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40: 212-24.
51. Kato S. Guidelines of *Helicobacter pylori* eradication in children. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (Supl. 2): 403-7.
52. Kalach N, Benhamou PH, Bergeret M, Gottrand F, Husson MO, Barbier C, et al. Acquisition of secondary resistance after failure of a first treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Pediatr* 2002; 9: 130-5.
53. Taneike I, Tamura Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Toyoda S, Yamamoto T. In vitro susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains from children to proton pump inhibitors and its thioether derivative. *Kansenshogaku Zasshi* 2000; 74: 601-2.
54. Velasco Benítez CA, Amorcho Pérez RD. Treatment of gastritis-associated *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Gastroenterol Peru* 2002; 22: 159-63.
55. Elitsur Y, Lawrence Z, Triest WE. Distribution of *Helicobacter pylori* organisms in the stomachs of children with *H. Pylori* infection. *Hum Pathol* 2002; 3: 1133-5.
56. Chang HY, Sharma VK, Howden CW, Gold BD. Knowledge, attitudes and practice styles of North American oediatric gastroenterologist: *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 235-40.
57. Carnicer J. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children. A proved relationship? *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21 (Supl. 1): 25-8.
58. Uc A, Chong SK. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 281-5.
59. Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, Souney PE, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clin Ther* 2001; 23: 660-79.
60. Pashankar D, Blair GK, Israel DM. Omeprazole maintenance therapy for gastroesophageal reflux disease alter failure of fundoplication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 145-9.
61. De Giacomo C, Bawa P, Franceschi M, Luinetti O, Fiocca R. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 258-32.
62. Jones AB. Gastroesophageal reflux in infants and children. When to reassure and when to go further. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2045-50.
63. Fernández JM, Bautista A, Pavón P, Peña J. Experiencia con omeprazol en treinta casos de reflujo gastroesofágico. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 408-15.

64. Halstead LA. Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 683-8.
65. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, Brown K, Liacouras C. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 15-8.
66. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 380-5.
67. Arora NK, Ganguly S, Mathur P, Ahuja A, Patwari A. Upper gastrointestinal bleeding: etiology and management. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 155-68.
68. Varughese LA, Mazur LJ. Is omeprazole helpful in the management of children with reflux oesophagitis? *Arch Dis Child* 2002; 87: 78-80.
69. Sandhu BK, Sawczenko A. Gastroesophageal reflux in children. *Indian J Pediatr* 1999; 66 (Supl. 1): S52-5.
70. Dorlochter L, Kolsrud E, Olafsdottir E, Fluge G, Rosendahl K, Hatlebakk J. Esophageal stricture as a complication of gastroesophageal reflux in children. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 187-9.
71. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Group LT. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
72. Cucchiara S, Minella R, Campanozzi A, Salvia G, Borrelli O, Cicciarra E, et al. Effects of omeprazole on mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 293-9.
73. Hassall E. Antireflux surgery in children: time for a harder look. *Pediatrics* 1998; 101 (3 Pt 1): 467-8.
74. Cheung KM, Tse PW, Ko CH, Chan YC, Leung CY, Chan KH. Clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux: prospective study. *Hong Kong Med J* 2001; 7: 356-9.
75. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001496.
76. Evans JS, Huffman S. Update on medications used to treat gastrointestinal disease in children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 396-401.
77. Scaillon M, Cadranet S. Safety data required for proton pump inhibitor use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 113-8.
78. Wasowska-krolikowska K, Toporowska-kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA64-71.
79. Bohmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, Meuwissen SGM. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1868-72.
80. Cucchiara S, Franco MT, Terrin G, Spadaro R, di Nardo G, Iula V. Role of drug therapy in the treatment of gastro-esophageal reflux disorder in children. *Paediatric Drugs* 2000; 2: 263-72.
81. Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastro-esophageal reflux disease in infants and children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 593-603.
82. Brown P. Medical management of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 247-50.
83. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma: effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg* 2000; 231: 161-72.
84. Gold BD, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Paediatric Drugs* 2002; 4: 673-85.
85. Lee WS, Beattie RM, Meadows N, Walker-Smith JA. Gastro-oesophageal reflux: clinical profiles and outcome. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 568-71.
86. Vandenplas Y, Badriul H, Salvatore S, Hauser B. Pharmacotherapy of gastro-esophageal reflux disease in children: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 355-64.
87. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvag A, Skold B, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *International Pediatric Omeprazole Study Group. J Pediatr* 2000; 137: 800-7.
88. Strauss RS, Calenda KA, Dayal Y, Mobassaleh M. Histological esophagitis: clinical and histological response to omeprazole in children. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 134-9.
89. Bohmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EC, Klinkenberg EC, Meuwissen SG. Omeprazole: therapy of choice in intellectually disabled children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1113-8.
90. Alliet P, Raes M, Bruneel E, Gillis P. Omeprazole in infants with cimetidine-resistant peptic esophagitis. *J Pediatr* 1998; 132: 352-4.
91. Kraynak RA, Kuczumanski M, Levine D, Whittington G, Antonson DL. Omeprazole treatment of GERD symptoms in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 424.
92. Malone T, Kuczumanski M, Levine D. Omeprazole safety and effectively relieved symptoms of GERD in a pediatric population aged 2-16 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 423.
93. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Supl. 2): S1-31.
94. Van Biervliet S, Van Winckel M, Robberecht E, Kerremans I. High-dose omeprazole in esophagitis with stenosis after surgical treatment of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1416-8.
95. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in child receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 658-62.
96. Pashankar DS, Israel DM, Jevon GP, Buchan AMJ. Effect of long-term omeprazole treatment on antral G and D cells in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 537-42.
97. Olsen KM, Bergman KL, Kaufman SS, Rebeck JA, Collier DS. Omeprazole pharmacodynamics and gastric acid suppression in critically ill pediatric transplant patients. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 232-7.
98. Walters JK, Zimmermann AE, Souney PF, Katona BG. The use of omeprazole in the pediatric population. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 478-81.
99. Patel AS, Pohl JF, Easley DJ. Proton pump inhibitors and pediatric. *Pediatr Rev* 2003; 24: 12-5.
100. James LP. Pharmacology for the gastrointestinal tract. *Clin Perinatol* 2002; 29: 115-33.
101. Bardou M. H2 receptor antagonist and proton pump inhibitors: principles and rules of use. *Rev Prat* 2001; 51: 789-95.
102. Sharma VK. Comparison of 24-hour intragastric pH using four liquid formulations of lansoprazole and omeprazole. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (Supl. 4): S18-21.
103. Quercia RA, Fan C, Liu X, Chow MS. Stability of omeprazole in a extemporaneously prepared oral liquid. *Am J Health-Sist Pharm* 1997; 54: 1833-6.
104. Muhale F, Morali A, Duprez A, Lozniewski A, Angioi K. Acid secretion and response to pentagastrin or omeprazole in human feta stomach xenografts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 246-52.
105. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine and omeprazole. *J Crit Care* 2002; 17: 240-5.
106. Kaufman SS, Lyden ER, Brown CR, Davis CK, Andersen DA, Olse KM, et al. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 194-8.
107. Chang KW, Lin SJ, Hsueh C, Kong MS. Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection in a child. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 339-40.
108. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr* 2003; 143: 224-30.
109. Broto J, Asensio M, Vernet JM. Results of a new technique in the treatment of severe esophageal stenosis in children: poliflex stents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 203-6.
110. Hermans D, Sokal EM, Collard JM, Romagnoli R, Buts JP. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003; Jun 26 [En prensa].
111. Bott L, Vara D, Missotte I, Menager C. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report. *Arch Pediatr* 2003; 10: 31-3.
112. Ein SH, Friedberg J, Chait P, Forte V, Najm H. Traumatic tear of aorta, trachea, and esophagus in a 7-year-old survivor. *J Pediatr*

- Surg 2002; 37: E1.
113. Huang FC, Chuang JH, Ko SF. Clinical experience in the treatment of ulcer-induced gastric outlet obstruction in seven children. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 189-92.
 114. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesumega L, Giradles J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1024-7.
 115. Bell EA, Grothe R, Zivkovich V, Foote JM, Wellendorf J. Pyloric channel stricture secondary to high-dose ibuprofen therapy in a patient with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 693-6.
 116. Brunner G, Meyer H, Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion* 1998; 59: 651-4.
 117. Cote JF, Hankard GF, Faure C, Mougnot JF, Holvoet L, Cezard JP, et al. Collagenous gastritis revealed by severe anemia in a child. *Hum Pathol* 1998; 29: 883-6.
 118. De Peppo F, Zaccara A, Dall'Oglio L, Federic di Abriola G, Ponticelli A, et al. Stenting for caustic strictures: esophageal replacement replaced. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 54-7.
 119. Di Magno EP. Gastric acid supresión and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroentero* 2001; 15: 477-86.
 120. Sawada A. Gastroduodenal ulcer in childhood. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (Supl. 2): 598-602.
 121. Ortiz A, Martinez de Haro LF, Parrilla P, Molina J, Bermejo J, Munitiz V. 24-h pH monitoring is necessary to assess acid reflux suppression in patients with Barrett's oesophagus undergoing treatment with proton pump inhibitors. *Br J Surg* 1999; 86: 1472-4.
 122. Lake AM. Chronic abdominal pain in childhood: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1823-30.
 123. Phillips JO, Metzler MH, Olsen K. The stability of simplified lansoprazole suspension. *Gastroenterology* 1999; 116 (Supl. 4): A89.
 124. Youssef AF, Turck P, Fort FL. Safety and pharmacokinetics of oral lansoprazole in preadolescent rats exposed from weaning through sexual maturity. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 109-16.
 125. Gremse DA. Lansoprazole: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1663-70.
 126. Hussein Z, Granneman GR, Mukherjee D, Samara E, Hogan DL, Koss MA, et al. Age-related differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 391-8.
 127. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl. 4): S308-18.
 128. Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E, Huang B, Pilmer B, Kane R. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl. 4): S300-7.
 129. Scott LJ. Lansoprazole: in the management of gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 57-61.
 130. Matheson AJ, Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2001; 61: 1801-33.
 131. Franco MT, Salvia G, Terrin G, Spadaro R, De Rosa I, Iula VD, et al. Lansoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in childhood. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 660-6.
 132. Saigusa H, Niimi S, Saigusa U, Yagi T. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: the usefulness of therapeutic (proton pump inhibitor trials. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2001; 104: 1025-33.
 133. Gupta SK, Tolia V, Heyman MB. Adolescent patients with gastroesophageal reflux disease: results from a randomized trial of lansoprazole. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 31 (Supl. 2): S97.
 134. Haber M, Hassall E, Heyman MB. Correlation of endoscopic findings in children with erosive and nonerosive esophagitis pre and post treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 419.
 135. Shashidhar H, Peters J, Lin CH, Rabah R, Thomas R, Tolia V. A prospective trial of lansoprazole triple therapy for pediatric Helicobacter Pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 276-82.
 136. Kocak N, Saltik IN, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. Lansoprazole triple therapy for Turkish children with Helicobacter pylori infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 614.
 137. Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Iinuma K, Sugiyama T, Asaka M. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating Helicobacter pylori in children. *Helicobacter* 1998; 3: 278-82.
 138. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH, Bergeret M, Senouci L, Gendrel D, et al. Spiramycin as an alternative to amoxicillin treatment associated with lansoprazole/metronidazole for Helicobacter pylori infection in children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 607-8.
 139. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH, Bergeret M, Dupont C. Short-term treatment with amoxicillin, clarithromycin and lansoprazole during Helicobacter pylori infection in children. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 235-6.
 140. Tolia V, Brown W, El-Baba M, Lin CH. Helicobacter pylori culture and antimicrobial susceptibility from pediatric patients in Michigan. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1167-71.
 141. Hendriks JJ, Kester AD, Donckerwolcke R, Forget P, Wouters EF. Changes in pulmonary hyperinflation and bronchial hyperresponsiveness following treatment with lansoprazole in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 59-66.
 142. Hendriks HJ, Van Kreel B, Forget PP. Effects of therapy with lansoprazole on intestinal permeability and inflammation in young cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 260-5.
 143. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Lansoprazole reduces preoperative gastric fluid acidity and volume in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 467-72.
 144. Ter Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, Menheere PPCA, Spaapen LJM, Bakker JA, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B(12) deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 342-5.
 145. Tran TM, van den Neucker A, Hendriks JJ, Forget P, Forget PP. Effects of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1998; 87: 553-8.
 146. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter Pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 52-6.
 147. Oderda G, Chiorbioli E, Rapa A, Haytink O, Bona G. Inhibition of gastric acidity in children by lansoprazole in granules. *Gastroenterology* 1998; 115: A74.
 148. Madrazo-de la Garza A, Dibildox M, Vargas A, Delgado J, González J, Yáñez P. Efficacy and safety of oral pantoprazole 20 mg given once daily for reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 261-5.
 149. Stolte M, Meining A, Seifert E, Alexandridis T. Treatment with lansoprazole also induces hypertrophy of the parietal cells of the stomach. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 9-13.
 150. Feal B, Barroso C, Carcelén J, Fábrega C, Gallego V, Hidalgo E, et al. Utilización de medicamentos en unidades de neonatología de 6 hospitales españoles. *Farm Hosp* 2003; 27: 17-9.