

# Uso de omeprazol en pediatría

JOSHUÉ COVARRUBIAS Y VICENTE VAREA

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

jd\_covarrubias@hotmail.com; varea@hsjdbcn.org

*Omeprazole for gastroesophageal reflux disease in the first 2 years of life: a dose finding study with dual channel pH monitoring*

*Bishop J, Furman M, Thomson M.*

*Sheffield Children's Hospital and North Middlesex University Hospital.*

*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2007;45:50-5.

**Tipo de artículo:** Ensayo clínico. Estudio prospectivo.

**Objetivo:** Determinar la dosis requerida de omeprazol para tratar el reflujo gastroesofágico (RGE) sintomático en niños menores de 2 años.

**Pacientes y método:** 10 niños (5 niñas y 5 niños) menores de 2 años (media: 7,75 meses; rango, 1,5-20 meses) con sospecha de RGE con síntomas (vómitos, fallo de medro, llanto persistente y arqueamiento de cabeza [Sandifer]).

### Puntos clave

- La administración de omeprazol en niños se ha mostrado segura y eficaz a corto plazo en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- En Pediatría falta información acerca de la seguridad y eficacia en terapias a largo plazo.
- En su uso pediátrico la diferencia en la farmacocinética determina una mayor y más rápida eliminación del fármaco que en el adulto.
- La dosis utilizable en Pediatría es comparativamente mayor que en el adulto debido a sus peculiaridades de farmacocinética.
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en niños irritables con reflujo gastroesofágico no ha demostrado mejorar sus síntomas y, por lo tanto, no estaría indicado su uso salvo en casos demostrados de esofagitis o hematemesis.
- Es importante tener en cuenta sus posibles interacciones, sobre todo con las sustancias que se metabolizan vía citocromo P450 como warfarina, diazepam y fenitoína.

Comprobado en todos ellos con una prueba de monitoreo de pH esofágico por técnica de doble canal. Resultados positivos consistentes en un índice de reflujo > 10% en menores de 1 año y > 6% en niños de 1-2 años. Cuatro utilizaron previamente ranitidina y procinético, sin presentar mejoría. Se inicia omeprazol a una dosis de 0,7 mg/kg/día divididos en 2 dosis. A los 7 días se repite la pHmetría, midiendo las siguientes variantes: índice de reflujo, porcentaje de tiempo con pH < 4, índice de reflujo corregido, episodio de reflujo más largo y número total de episodios de reflujo. De persistir patológico el índice de reflujo alto, o si el tiempo total con pH < 4 permanece alto, a pesar de no presentar síntomas, se realizaron incrementos en la dosis de omeprazol hasta lograr la normalización de estos valores en la pHmetría. Asimismo se tomó en cuenta la percepción de los padres y la valoración clínica utilizando la puntuación del I enfermedad por reflujo gastroesofágico (25 puntos totales). No se realizaron fibroesófago-gastro-duodenoscopia. Se utilizó sistema estadístico de Wilcoxon. El estudio se aprobó por el comité de bioética del hospital.

**Resultados:** Todos los pacientes mejoraron los indicadores de la pHmetría con el uso del omeprazol. Cinco respondieron a una dosis inicial de 0,7 mg/kg/día, 4 requirieron de 1 incremento y 1 paciente de 3 incrementos, hasta lograr la resolución de los síntomas y la normalización del pH. La pHmetría al inicio del estudio mostraba un índice de reflujo promedio del 18,5% (rango, 6,5-53,6%). Posterior al inicio de la medicación, el promedio de índice de reflujo disminuyó al 1,6% (rango, 0,1-8,1%). La escala de valoración clínica al inicio del estudio tuvo un promedio de 16 puntos (rango, 11-17). Posterior al omeprazol se observó una disminución a 9 puntos promedio (rango, 3-11). En el paciente que requirió de 3 incrementos, la dosis final para lograr resultados fue de 2,8 mg/kg/día. Nueve pacientes se trataron efectivamente a una dosis de 2 mg/kg/día, los 5 restantes a una dosis de 1 mg/kg/día.

**Conclusión:** Se han realizado numerosos estudios en adultos, que han demostrado la superioridad de los inhibidores de la bomba de protones sobre los antagonistas de H<sub>2</sub> en el alivio de los síntomas de RGE y esofagitis. En el caso de pacientes pediátricos, se ha demostrado que el omeprazol tiene una mayor efectividad en el tratamiento del RGE. Sin embargo, estos estudios se han realizado en niños mayores y con trastornos neurológicos, y los que han incluido pacientes menores de 2 años no han estudiado la dosis necesaria para lograr resultados. El descubrimiento de que el 90% de los pacientes responde a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día es comparable con estudios que se han realizado en pacientes mayores. Tomando como base la dosis por kilogramo de peso, la requerida en pacientes

pediátricos es mayor que la de adultos. Esto se debe a la diferencia en farmacocinética; una mayor y más rápida eliminación del fármaco se ha demostrado en niños en comparación con adultos. Nuestros datos también sugieren que la dosis para recién nacidos y menores de 2 años es la misma que para niños mayores.

En los pacientes menores con reflujo sintomático, se sabe que éste se debe a un reflujo no ácido, por lo que la medición del pH es de poca utilidad. En estos pacientes se aplicó un cuestionario con puntuación clínica, en donde se demostró la mejoría en pacientes posterior a recibir omeprazol. Seguimos sin conocer los efectos secundarios del uso de omeprazol a largo plazo. En nuestro estudio, los pacientes no presentaron efectos adversos de importancia estadística.

*A Double-blind, placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux.*

*Moore D, Siang-Kuo B, Lines D, Hirte C, Heddle M, Davidson G.*

*Women's and Children's Hospital, Australia.*

*The Journal of Pediatrics. 2003;143:219-23.*

**Tipo de artículo:** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado con placebo.

**Objetivo:** Demostrar la eficacia del omeprazol en el tratamiento de niños irritables por reflujo gastroesofágico (RGE) y/o esofagitis.

**Pacientes y método:** 30 niños de entre 3 y 11 meses de edad, referidos por vómitos y llanto/irritabilidad de tal importancia para los padres que precisaron buscar ayuda. Al inicio del estudio ningún paciente había sido previamente estudiado por RGE y todos se desarrollaban correctamente. Se obtuvo la aprobación por el comité de ética del hospital y consentimiento informado firmado por los padres. A todos los pacientes se les realizó fibroendoscopia gastroduodenal, con toma de biopsia del esófago en su porción distal (2-3 cm por encima del esfínter esofágico inferior), seguido de una monitorización de pH de 24 h. Análisis de datos por el sistema Medtronic Digital Diagnostics. Para entrar en el estudio se tomó como base un índice de reflujo (IR) (porcentaje total de tiempo con  $\text{pH} < 4$ )  $> 5\%$ , así como el diagnóstico histológico de esofagitis. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión iniciaron un tratamiento con omeprazol, aleatorizado, doble ciego, cruzado con placebo. Pacientes de 5 a 10 kg de peso, se trataron con 10 mg/día, y  $> 10$  kg con 10 mg/12 h por 2 semanas (períodos 1 y 2). Se administró igualmente placebo (proporcionado por AstraZeneca), ambos en presentación cápsula con microesferas. Se vertía el contenido de la cápsula en una cuchara de té con jugo de manzana. Se realizó una segunda pHmetría al final del período 1. El código del paciente, indicando el orden del tratamiento, se abrió al final del estudio. Los padres reportaron el comportamiento clínico de sus hijos de 2 formas: la primera en un diario descrito por Barr et al, durante un mínimo de 5 días; la segunda, una escala visual de irritabilidad (tarjetas con fotografías de rostros),

con puntuación de 0 a 10, en donde 0 es no irritabilidad y 10 es la peor irritabilidad posible.

**Resultados:** Se reclutó a 64 pacientes, de los cuales 30 cumplían los requisitos. Edad promedio a la endoscopia 4,8 meses (rango, 3-11 meses), 23 niños y 7 niñas. Ninguno de los 64 pacientes tenía imágenes sugestivas de esofagitis ulcerativa. Quince pacientes cumplían los criterios endoscópicos, 22 los criterios de IR y 7 ambos. Once pacientes tenían IR  $> 10\%$ . Los estudios histológicos no eran compatibles con la exposición a mayor acidez esofágica (pH). Al final del estudio se abrieron los códigos de aleatorización, con los períodos de tratamiento de cada uno de los grupos de 15 pacientes. El IR disminuyó significativamente en el grupo que inició con tratamiento con omeprazol. Durante el tratamiento con omeprazol todos los pacientes disminuyeron su IR a  $< 5\%$ , en comparación con 5 de 15 tratados con placebo con índice  $> 5\%$ . No hubo diferencia significativa en el diario llanto/irritabilidad entre los que tomaban omeprazol o placebo. Se comparó a los 15 pacientes con cambios histológicos con los 15 sin cambios, sin encontrar cambios significativos entre los que tomaban omeprazol o placebo. En los pacientes con IR  $> 5\%$  (22) y  $> 5\%$  (8), tampoco se encontró diferencia significativa entre los que tomaban omeprazol o placebo. Inclusive entre los pacientes con IR  $> 10\%$  no se encontró diferencia en llanto/irritabilidad. De igual manera, no se encontró diferencia significativa en la escala visual entre los pacientes en tratamiento con omeprazol o con placebo.

**Conclusión:** El RGE y el llanto excesivo o irritabilidad, sin causa conocida, son condiciones muy comunes en los lactantes, por lo que no es de sorprender que en muchos de ellos se asocien. Sin embargo, la coexistencia de ambas no condiciona una relación causal. Lactantes irritables son sometidos de manera frecuente a tratamientos empíricos, con poca o nula investigación. Los tratamientos incluyen antiácidos, procinéticos (cisaprida) e inhibidores de la bomba de protones, suponiendo que el RGE es la causa de la irritabilidad. En este estudio se demostró que el omeprazol es muy efectivo en la reducción de la acidez gástrica, con la dicotomía entre la reducción de acidez y el comportamiento del niño. Los padres que no sabían qué medicación recibía su hijo no notaron ningún cambio en el llanto o la irritabilidad durante las 4 semanas del estudio, independientemente del omeprazol o el placebo. Es posible que el reflujo no ácido sea el causante de este comportamiento. Para demostrar esto se han realizado nuevos y prometedores estudios con impedanciometría. Asimismo, investigadores como Hill et al proponen la alergia a la proteína de leche de vaca como una causa más de irritabilidad, no asociada a acidez gástrica. Por tal motivo, y basándose en nuestros resultados, el tratamiento de niños irritables con reflujo no incluirá los inhibidores de la bomba de protones, a menos que se objetive esofagitis. El segundo descubrimiento fue la importante mejoría en la irritabilidad y la escala visual durante el período de 4 semanas del estudio en pacientes mayores de 3 meses de edad, independientemente del tratamiento. Estamos de acuerdo que los pacientes mejoran con el tiempo, un factor que puede ser codependiente del tratamiento del RGE. El reflujo, en lactantes, como causa de irritabilidad, ha sido sobrediagnosticado y sobretratado. En ninguno

de los 64 pacientes se observaron imágenes de esofagitis ulcerativa. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, en pacientes irritables, sin esofagitis erosiva o hematemesis, asociados con RGE, índice de reflujo > 5% o cambios histológicos del esófago, es poco probable que mejoren su comportamiento al ser tratados.

## Discusión

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan cada vez con mayor frecuencia en niños en tratamiento de trastornos del tubo digestivo que tienen como causa la acidez gástrica. El objetivo de este estudio de revisión es conocer las recomendaciones adecuadas en la utilización de estos medicamentos, en particular el omeprazol. Se evaluó su efectividad y seguridad, tanto a corto como a medio plazo, así como las dosis óptimas y vías de administración. Actualmente hay abundante bibliografía que confirma la efectividad de esta terapia, por encima de otros tratamientos.

Actualmente, los IBP son la terapia de elección en la enfermedad gastrointestinal relacionada con la secreción ácida en adultos<sup>1</sup> y se están recomendando con mayor frecuencia en la población infantil<sup>2</sup>. La bibliografía disponible avala la eficacia y seguridad de las terapias con IBP a corto plazo en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) en niños<sup>3,4</sup>. Sin embargo, falta información acerca de la seguridad y efectividad de las terapias a largo plazo<sup>5</sup>.

El análisis que se plantea a continuación se centra fundamentalmente en el rol del omeprazol como el IBP más utilizado. Sus principales indicaciones de uso son la dosis óptima que se debe utilizar, la vía y características de administración, sus posibles efectos adversos, su metabolización en el organismo e interacción con otros fármacos, así como las consecuencias derivadas de su mecanismo de acción y de la supresión ácida permanente que produce.

## Farmacología y mecanismos de acción

Los gránulos poseen una cubierta que se disuelve sólo a un pH de 6, que se encuentra en el duodeno. El medicamento se absorbe en el duodeno y pasa a la circulación portal previo metabolismo hepático. Posteriormente, alcanza el estómago, la mucosa y se acumula en el espacio canalicular de la célula parietal. Ahí requiere de un medio ácido para su conversión al metabolito activo que se une a un residuo de cisteína de la bomba de protones (enzima h<sup>+</sup>/k<sup>+</sup> atpasa) mediante un enlace covalente. Así queda bloqueada de forma permanente la vía final de la secreción de ácido gástrico<sup>6,7</sup>. Esto se logra rápidamente tras la ingesta oral del medicamento. La duración de la acción depende de la recuperación de secreción ácida por las células parietales del estómago, determinada, a su vez, por las síntesis de nuevas bombas de protones<sup>8</sup>. La metabolización del fármaco es hepática llevada a cabo por el complejo enzimático del citocromo p450. Esta enzima está ausente en aproximadamente el 3% de la raza blanca y el 20% de la asiática, por lo que podría haber en ellos intoxicación al usar el medicamento en dosis habituales.

En un estudio acerca de la farmacocinética del omeprazol en niños se observó una tendencia hacia una mayor capacidad de metabolización mientras era menor la edad, siendo esta capacidad máxima entre 1 y 6 años.

El uso de omeprazol en el cólico del lactante, así como en una amplia variedad de síntomas funcionales (flatulencias, rechazo en la alimentación, distensión abdominal, etc.) no tiene un apoyo científico y su uso debe ser desaconsejado.

Se confirman dosis curativas de entre 0,7 y 1,35 mg/kg/día para el tratamiento de la enfermedad por RGE en niños de entre 1 y 16 años, considerando como curación la normalización del pH esofágico (< 6% de tiempo con pH menor de 4)<sup>3</sup>. Las guías para el manejo de la enfermedad por RGE de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NAPGHN) del año 2001 recomiendan usar omeprazol en dosis de 1mg/kg/día administrado en 1 o 2 tomas<sup>2</sup>. En el caso de la administración intravenosa de omeprazol, se determinó la dosis en 1 mg/kg/día en perfusión lenta<sup>6</sup>. Es necesario recordar que las dosis requeridas son mayores en los niños que en los adultos, especialmente en los más pequeños (1-6 años) debido a una mayor metabolización del fármaco.

## Administración

La presentación comercial en España es en cápsulas de 10, 20 y 40 mg de liberación retardada que contienen gránulos con recubrimiento entérico.

La administración de este medicamento debe realizarse en forma conjunta o media hora antes de la primera comida del día. Si a pesar del tratamiento persisten los síntomas de reflujo nocturno se puede dividir la dosis diaria y dar un refuerzo junto con la última comida de la noche<sup>6</sup>.

Las cápsulas se deben administrar en forma intacta, sin partirlas o masticarlas. Si esto no es posible por la edad y/o el desarrollo del paciente, se debe abrir y administrar los gránulos suspendidos en 40 ml de un medio ligeramente ácido, como zumos de fruta (manzana, uva, piña, tomate, naranja, arándano) o yogur (pH 4) sin disolver. Esta suspensión también se puede administrar por tubo de gastrostomía o sonda nasogástrica, en cuyo caso debe efectuarse un lavado posterior con 5-10 ml de zumo. En pacientes con tubos de alimentación duodenales o yeyunales los gránulos se liberan directamente a un medio alcalino, por lo que no es necesario diluirlo previamente.

Para evitar la manipulación doméstica del medicamento se desarrolló una suspensión simplificada de omeprazol para niños, a razón de 2 mg/ml de omeprazol. La fórmula es una cápsula de 20 mg de omeprazol en 100 ml de bicarbonato de sodio al 8,4%, con saborizante, y batir por 30 min. Ésta se mantiene estable y conserva el 90% de su potencia hasta 14 días después sin refrigerar (a 22 °C), y 45 días si se guarda refrigerada y protegida de la luz a 4 °C<sup>6</sup>.

También se ha estudiado el uso intravenoso de omeprazol en niños con dosis derivadas de estudios en adultos y se determinó una dosis de carga de 60-80 mg/1,73 m<sup>2</sup>, seguida de 40 mg/1,73 m<sup>2</sup> de mantenimiento, administrados de forma lenta (15 min).

Esta vía es útil en pacientes en estado crítico que no pueden recibir medicamento por vía enteral.

## Efectos adversos

En general, hay escasos reportes de episodios adversos y, principalmente, provienen de la experiencia con adultos. Se descri-



ben diarrea, náuseas, vómitos, mareo, exantema cutáneo, dolor abdominal y cefalea, la mayoría independiente de edad, dosis y duración de tratamiento<sup>5,28,29</sup>.

Se estima una incidencia similar a la encontrada en el grupo placebo, correspondiente a menos del 5% de los casos<sup>29</sup>.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco y se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática categoría C durante el embarazo y no está recomendado su uso durante la lactancia.

Como consecuencia del uso crónico de omeprazol se pueden encontrar efectos derivados del mecanismo de acción. Entre éstos se encuentran hipergastrinemia ( $< 200$  pmol/l), que revierte espontáneamente al suspender el medicamento. Estudios en ratas demostraron que la hipergastrinemia podía causar hiperplasia de células enterocromafines y, por lo tanto, desarrollo carcinoide. Sin embargo, esto no se ha demostrado en estudios de seguimiento en adultos hasta por 10 años<sup>8,28</sup>. En niños se ha observado un aumento significativo del número de células G (productoras de gastrina) y de su proporción respecto de las células D, asociado a hipergastrinemia, comprobado por biopsias de seguimiento a 7 años y comparado con un grupo control<sup>30</sup>. Además, se describen la aparición de pólipos gástricos y nódulos en un grupo de niños que recibió tratamiento por  $< 6$  meses, sin cambios displásicos en un período de 31 meses, sin relación con la edad, dosis del medicamento o concentración de gastrina<sup>31</sup>. La gastritis atrófica con eventual progresión a metaplasia intestinal es otro posible efecto, pero esto sólo se observó en pacientes con infección agregada por *Helicobacter pylori*. En la supresión persistente de la acidez gástrica (pH sobre 4), se ha observado un sobrecrecimiento bacteriano y traslocación bacteriana. Se ha observado también una alteración de los valores de vitamina B<sub>12</sub> sin importancia clínica en adultos dada su gran reserva ni signos carenciales en niños.

En recientes estudios se ha considerado la posibilidad de que el uso de medicamentos inhibidores de la acidez gástrica, esté asociado con un incremento en el número de episodios de gastroenteritis aguda y neumonías comunitarias. Esto se debe a la pérdida de la barrera bacteriana gástrica al aumentar su pH. Los pacientes que están en mayor riesgo son los que presentan trastornos neurológicos motores y enfermedad pulmonar crónica.

## Interacciones

Hay 2 tipos de interacciones conocidas con otros medicamentos: las derivadas de la alteración de la absorción gástrica debido a la disminución de la acidez, y las derivadas de la interacción con el citocromo p450, lo que interfiere con la metabolización de varias sustancias.

La alteración de la absorción gástrica afecta ácidos y bases débiles, por lo que disminuye la absorción de diferentes medicamentos como: ketoconazol, intraconazol, griseofulvina, hierro, vitamina B<sub>12</sub>, mientras que digoxina y nifedipino la aumenta.

La coadministración con otras sustancias que se metabolizan vía citocromo p450 produce la inhibición del complejo enzimático con potencial aumento de los valores en sangre del medicamento, por lo que habría que tomarla en cuenta en la

utilización de medicamentos de estrecho margen de seguridad como warfarina, diazepam y la fenitoína<sup>29</sup>.

## Conclusión

En el primer artículo queda demostrado que el uso de los IBP actualmente se considera como terapia de primera línea en la enfermedad por RGE moderada y severa, y como terapia de primera o segunda línea en los casos leves. Vale la pena destacar la edad de estudio de los pacientes (menores de 2 años), ya que es la edad de mayor incidencia de reflujo. La mayoría de estudios se ha realizado en pacientes mayores y con deterioro neurológico. Los efectos de la supresión ácida persistente observados en estudios con animales no se han podido demostrar en humanos. En el coste-beneficio de la terapia con IBP comparado con el uso de inhibidores H<sub>2</sub>, se describe mayor coste económico, pero se compensa con la menor frecuencia en recaídas. En el caso de la enfermedad por RGE moderada o grave con esofagitis endoscópicamente comprobada se puede iniciar tratamiento con dosis de 1-2 mg/kg/día de IBP por 4-8 semanas y repetir el ciclo si es necesario. Posteriormente, se debe bajar a dosis habituales para el tratamiento de mantenimiento.

El segundo artículo es importante tomarlo en cuenta, ya que el llanto y la irritabilidad son síntomas ampliamente asociados a RGE y en condiciones habituales se inicia tratamiento médico empírico con omeprazol. Conocer la dosis adecuada, la farmacocinética, la farmacodinamia, los efectos adversos, la administración, etc., del omeprazol, de nada nos sirve, sino tenemos claro cuándo utilizarlo. En este estudio se trata de demostrar que la irritabilidad y el llanto no mejoran al utilizar el omeprazol, por el contrario parecen mejorar con el tiempo en la mayoría de los casos. De igual manera en los lactantes, el tema de reflujo no ácido sigue siendo un motivo de estudio, con pruebas nuevas como la impedanciometría y un factor que hay que tomar en cuenta en pacientes que no mejoran al suprimir la acidez, suponiendo entonces que un procinético sería más efectivo en los casos que realmente lo justifique, previa valoración de probables efectos secundarios y una vez descartadas otras causas de irritabilidad.

Esperamos pues que esta revisión les sea de utilidad en su práctica clínica diaria.

## Bibliografía



1. 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. 2001;32:4-31.
2. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. J. Pediatric. 2000;137:800-7.
3. Patel A, Pohl J, Easley D: Proton pump inhibitors and pediatrics. Pediatr Rev. 2003;24:12-5.
4. Israel D, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy and safety, with special reference to use in children. J Pediatr Gastroenterol. 1998;27:568-79.
5. Andersson T, Hassall E, Lundvarg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. Am J Gastroenterol. 2000;95:3101-6.