

Inhibidores de la bomba de protones en Pediatría: Una batalla ganada contra la acidez

María Soledad Peredo G.¹, Paul Harris D.²

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones son usados con creciente frecuencia en la terapia de los trastornos del tracto digestivo superior en niños. El objetivo de esta investigación fue el alertar y hacer recomendaciones sobre el uso adecuado de estos medicamentos a la comunidad pediátrica nacional, para lo cual se realizó una revisión sobre el uso de ellos en pacientes pediátricos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se evaluó su efectividad y seguridad tanto a corto como a largo plazo, así como las dosis óptimas y vías de administración mediante una búsqueda de artículos publicados en Medline y revistas relacionadas entre los años 1990 y noviembre 2003. Actualmente existe abundante literatura que confirma la efectividad de esta terapia sobre otros tratamientos y su seguridad a corto plazo en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y otras patologías del tracto gastrointestinal. Hasta el momento se han determinado dosis pediátricas de omeprazol y lanzoprazol. Faltan aún datos sobre los efectos de la terapia de mantención a largo plazo.

(**Palabras clave:** ácido, inhibidores bomba de protones, niños).

Rev Chil Pediatr 75 (3); 217-224, 2004

Proton pump inhibitors in Paediatrics: A battle won against acidity

Proton pump inhibitors are used with increasing frequency in upper gastrointestinal disorders in children. The aim of this investigation was to increase the awareness about the appropriate use of these drugs by general paediatricians. A review of the use of proton pump inhibitors in children with gastro-oesophageal reflux disease was conducted in order to evaluate its effectivity and safety in the long and short term, as well as to define the optimal doses and routes of administration. A search of papers focused on children and published in Spanish or English was conducted through medline between 1990 and November 2003. Current literature available supports the effectivity of this therapy compared with other anti-secretory drugs and also establishes the safety of proton pump inhibitors in the short term management of gastro-oesophageal reflux disease and other acid related diseases i.e. ulcers. Currently the paediatric dose for omeprazol and lanzoprazol have been established. There is still a lack of data related to the efficacy of other related proton pump inhibitors and safety data of long term usage in children.

(**Key words:** acid, proton pump inhibitors, children).

Rev Chil Pediatr 75 (3); 217-224, 2004

1. Interna, Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 12 de diciembre de 2003, devuelto para corregir el 20 de enero de 2004, segunda versión el 6 de mayo de 2004, aceptado para publicación el 17 de mayo de 2004.

INTRODUCCIÓN

La restricción en el uso de cisaprida para los trastornos de motilidad intestinal en pediatría, sumado a la baja eficacia terapéutica de otros prokinéticos, ha llevado a un amplio uso de medicamentos antisecretores como los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H_2 -RA) e inhibidores de la bomba de protones (PPI, por su nombre en inglés "proton pump inhibitors") en la terapia de los trastornos del tracto digestivo superior tales como la esofagitis, úlcera péptica y otros. Los PPI son actualmente la terapia de elección en la enfermedad gastrointestinal relacionada con la secreción ácida en adultos¹ y están siendo recomendados con creciente frecuencia en la población infantil². La bibliografía disponible avala la eficacia y la seguridad de las terapias con PPI a corto plazo en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) en niños^{3,4}. Sin embargo, falta información sobre la seguridad y efectividad de las terapias a largo plazo⁵. El objetivo de esta investigación fue el alertar y hacer recomendaciones sobre el uso adecuado de estos medicamentos a la comunidad pediátrica nacional.

El análisis que se plantea a continuación se centra fundamentalmente en el rol de los PPI en la patología derivada de la acidez gástrica, sus principales indicaciones de uso, en la dosis óptima a utilizar, los distintos tipos de PPI existentes, la vía y características de administración, sus posibles efectos adversos, su metabolización en el organismo e interacción con otras drogas, así como las consecuencias derivadas de su mecanismo de acción y de la supresión ácida permanente que produce. Para esto se realizó una búsqueda de artículos en inglés publicados en Medline y revistas relacionadas entre los años 1990 y noviembre 2003, utilizando distintas combinaciones de las siguientes palabras: "inhibidores de la bomba de protones", "omeprazol", "pediatría", y "enfermedad por reflujo gastroesofágico", que produjo un total de 62 artículos. De ellos, sólo se consideraron 22 artículos originales en revistas indexadas y 9 artículos de revisión en revistas indexadas o con comité editorial más un capítulo de libro (referencia fisiopatológica). Se excluyeron resúmenes a congresos. No se encontraron meta-análisis en niños respecto al uso de PPI. La concordancia entre ambos revisores no fue

evaluada como tampoco el nivel de calidad de los artículos una vez que cumplieron los criterios de inclusión.

1. Farmacología y mecanismo de acción

Los PPI son inhibidores irreversibles de la enzima H^+/K^+ ATPasa ubicada en la membrana apical de las células parietales del estómago. Los PPI se encuentran disponibles en forma de cápsulas que alcanzan el estómago de manera intacta. Allí el medio ácido disuelve la cápsula y expone los gránulos de prodroga. Los gránulos poseen una cubierta polimérica que se disuelve sólo a pH 6, encontrado en el duodeno, con la consecuente liberación del producto a ese nivel. El PPI es absorbido a nivel duodenal y pasa a la circulación portal con un importante primer paso hepático. Posteriormente alcanza el estómago vía hematógena, atraviesa la mucosa y se acumula en el espacio canalicular de la célula parietal. Dentro del canaliculo la droga requiere de un medio ácido para su conversión al metabolito activo, que es el que ejerce la acción. Una vez activado el PPI, éste se une a un residuo de cisteína de la bomba de protones (enzima H^+/K^+ ATPasa) mediante un enlace covalente y de esta forma bloquea en forma permanente la vía final común de la secreción de ácido gástrico^{6,7}. Este efecto es alcanzado rápidamente desde el momento de la ingestión con una concentración plasmática máxima a las 2-4 horas posterior a la administración por vía oral. La duración de la acción depende de la recuperación de la capacidad de secreción gástrica ácida por las células parietales del estómago, determinada por la síntesis de nuevas bombas de protones⁸, dado el mecanismo de acción de los PPI antes descrito (figura 1)⁷.

La metabolización de la droga es hepática, llevada a cabo por el complejo enzimático del citocromo P450, específicamente CYP2C19. Esta enzima está ausente en aproximadamente 3% de la raza blanca y 20% de la asiática. En estos casos podría haber intoxicación al usar el medicamento en dosis habituales. Asimismo la insuficiencia hepática retrasa el metabolismo de la droga, siendo a veces necesario ajustar la dosis. Los metabolitos inactivos son secretados en la orina y no existe riesgo de intoxicación por insuficiencia renal^{6,7}.

En un estudio sobre la farmacocinética del omeprazol en niños se observó una ten-

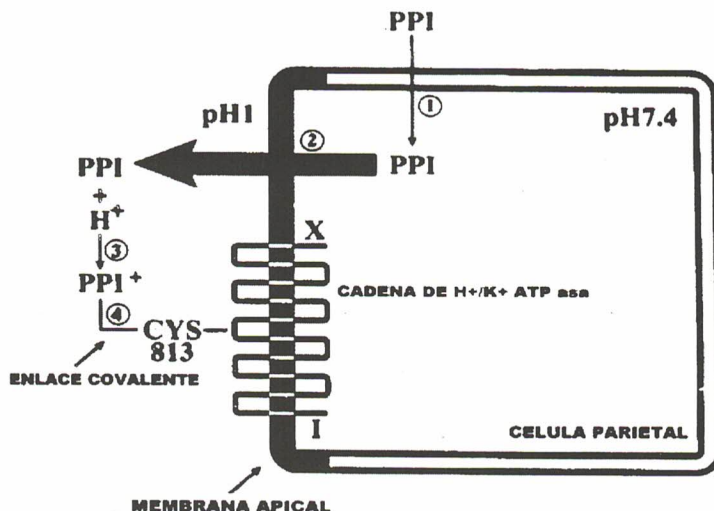


Figura 1. Bomba de protones en célula parietal del estómago. (1) PPI entra a célula parietal del estómago, (2) cruza la membrana apical y sale al canalículo secretor donde existe un $\text{pH} \leq 1$, (3) PPI es activado por el ambiente ácido: acepta un protón y se ioniza a una sulfenamida catiónica, y (4) PPI activo se une en forma covalente a un residuo de cisteína de la cadena α de la bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa) (modificado de referencia 7).

dencia hacia la mayor capacidad de metabolización mientras menor la edad, a partir del segundo año de vida, siendo esta capacidad máxima entre los 1-6 años, menor entre 7-12 años y mínima entre 13-16 años, igualándose a la de los adultos⁹. Un completo y reciente reporte describe en detalle aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los PPI que son relevantes en niños¹⁰.

2. Rol de PPI en patología asociada a acidez gástrica

a) Indicaciones habituales de uso. El uso de PPI está validado ampliamente en la literatura como droga de elección en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, en la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como parte de la triple terapia junto a dos antibióticos, en el tratamiento de la esofagitis por RGE y la mantención de su curación, así como en el manejo sintomático de la enfermedad por RGE. Constituye también el tratamiento médico de elección en el síndrome de Zollinger-Ellison. Se describe además su uso en la profilaxis de úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos, en el tratamiento de éstas, la mantención de su remisión y disminución de complicaciones. Otros usos discutidos de los PPI

son la disminución de la mortalidad y de complicaciones en los episodios agudos de hemorragia digestiva alta por patología péptica y la prevención de úlceras por estrés en pacientes gravemente enfermos^{8,11}. El uso de PPI en el cólico del lactante, así como en una amplia variedad de síntomas funcionales (flatulencias, rechazo a la alimentación, distensión abdominal, gases, etc) no tiene un apoyo en la literatura y su uso debe ser desalentado.

b) Rol en supresión de acidez gástrica. En aquellas situaciones en que es necesario suprimir la secreción de ácido gástrico se pueden utilizar distintos tipos de medicamentos. Actualmente los más utilizados son los H_2 -RA y los PPI². Múltiples estudios en relación con la efectividad de los PPI muestran que el omeprazol en tratamientos de corto plazo (≤ 3 meses) induce una mejoría de los síntomas producidos por la enfermedad por RGE, reduce la acidez gástrica medida con pHmetría de 24 hrs y mejora los hallazgos en la endoscopia digestiva alta realizada a los tres meses de tratamiento¹²⁻¹⁴.

Estudios comparativos de la efectividad de los PPI en relación con otros supresores de la acidez gástrica muestran que los PPI son efectivos en el tratamiento de la esofagitis que ha sido refractaria al uso H_2 -RA^{15,16}. Sin

embargo, un estudio que comparó paralelamente la efectividad del tratamiento inicial con omeprazol *versus* el tratamiento con ranitidina no logró demostrar una diferencia significativa entre ambos supresores del ácido gástrico¹⁷.

c) *Efecto sobre función motora.* Parte importante de los mecanismos productores de reflujo lo constituyen los episodios de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, su tono basal disminuido y un barrido esofágico lento. Clásicamente se han intentado manejar estos factores con el uso de prokinéticos, dentro de los cuales el más utilizado es la cisaprida. Sin embargo, estudios clínicos randomizados no han podido demostrar una disminución objetiva en el tiempo total de exposición a pH ácido ni en el número de episodios de reflujo¹⁸, así como tampoco en el alivio de los síntomas¹⁹ con el uso de prokinéticos. Sólo se ha visto una mejoría en el barrido esofágico, dada por una disminución en el tiempo promedio y en la duración máxima de los episodios de reflujo¹⁸.

Dado que el omeprazol es efectivo en el tratamiento de la esofagitis refractaria al uso de H₂-RA y prokinéticos, se ha planteado un probable efecto de los PPI en la disminución de la frecuencia de episodios de RGE, que sin embargo, no ha podido ser demostrado por medio de impedanciometría, un método de medición de RGE independiente del pH^{20,21}.

d) *Comparación con tratamiento quirúrgico.* La cirugía antireflujo es generalmente considerada en el tratamiento de la enfermedad por RGE en aquellos casos graves con complicaciones derivadas de éste, refractarios al tratamiento médico bien llevado o en los casos en que éste no puede ser suspendido². La cirugía antireflujo tiene una tasa de morbilidad asociada y de falla del tratamiento variable dentro de la literatura, que depende fundamentalmente de la adecuada selección de los pacientes sometidos al procedimiento. Se ha descrito una mayor tasa de complicaciones y reoperación en pacientes neurológicamente dañados; mientras que las distintas técnicas laparoscópicas, así como la creciente experiencia de los cirujanos han logrado disminuir la morbilidad postoperatoria y el tiempo de hospitalización. Por esto el manejo debe ser individual y basado en un análisis exhaustivo de la condición basal del paciente y de las causas de persistencia de los síntomas²²⁻²⁶.

3. Definiendo una dosis óptima

En un estudio multicéntrico se buscó determinar la eficacia, seguridad y buena tolerancia del omeprazol en el tratamiento de la enfermedad por RGE en niños entre 1 y 16 años, confirmando dosis curativas entre 0,7-3,5 mg/kg/d, considerando como curación la normalización del pH esofágico (< 6% tiempo con pH < 4)³.

Las guías para el manejo de la enfermedad por RGE de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del año 2001 recomiendan usar omeprazol en dosis de 1 mg/kg/día en una o dos tomas². En el caso de la administración endovenosa de PPI, se determinó la dosis apropiada de omeprazol y pantoprazol en 40 mg/1,73m² en infusión lenta⁶. Es necesario recordar que las dosis requeridas son mayores en los niños que en adultos, especialmente en los más pequeños (1-6 años), debido a una mayor metabolización de la droga^{3,9}. La tabla 1 resume las dosis actualmente recomendadas en niños y su comparación con adultos.

4. Tipos de PPI

a) *Omeprazole.* Disponible en cápsulas de 10, 20 y 40 mg de liberación retardada que contienen gránulos con recubrimiento entérico. Si el paciente no puede tomar cápsulas o se debe usar un tubo de gastrostomía se puede preparar mezclando los gránulos intactos con agua, jugo, compota de frutas o yogurt, impidiendo así la disolución del recubrimiento entérico. Metabolización: el nivel de droga no se altera en pacientes con alteración de la función renal, pero generalmente debe ser ajustado en casos de alteración de la función hepática. Otras drogas de metabolización hepática (citocromo P450) deben ser ajustadas en uso concomitante⁵. Dosis: se comprobó efectividad con dosis entre 0,7-3,5 mg/kg/día en niños entre 1-16 años³. Uso endovenoso: se demostró dosis necesaria de 40 mg/1,73m² para mantención de pH sobre 4 en las 24 hrs siguientes, administrando en infusión de 1 hora una vez al día²⁷.

b) *Lansoprazole.* Disponible en cápsulas de 15 y 30 mg y en suspensión de 15 y 30 mg/5ml en el extranjero. Requiere de ajuste de dosis en pacientes tanto con falla hepática como renal. Dosis: En menores de 30 kg, 15 mg/día; en mayores de 30 kg, 30 mg/día. Si es necesario se puede duplicar

Tabla 1. Dosis recomendada de distintos PPI y comparación con adultos

Droga	Formulación	Dosis pediátrica	Dosis adulto
Omeprazol	cápsulas de 10, 20, 40 mg	1 mg/kg/día dividido en una o dos tomas	20 mg/día
Lansoprazol	cápsulas de 15, 30mg; jarabe de 15, 30 mg/5ml	1,5 mg/kg/día dividido en una o dos tomas	15-30 mg/día
Rabeprazol	tabletas de 20 mg	no existe información disponible	20 mg/día
Pantoprazol	tabletas de 40 mg; preparación intravenosa	no existe información disponible	40 mg/día
Esomeprazol	cápsulas de 20, 40mg	no existe información disponible	20-40 mg/día

la dosis diaria y dar en dos tomas. En algunos trabajos se recomienda 1,5 mg/kg/día⁵.

c) *Rabeprazole*. Disponibilidad oral: tabletas de 20 mg que no deben ser trituradas o masticadas. Se ve afectado por insuficiencia hepática y otras drogas de metabolismo hepático deben ser ajustadas en uso concomitante. No se ve alterado por falla renal severa. No existen estudios de su uso en niños⁵.

d) *Pantoprazole*. Disponibilidad: tabletas de 20 y 40 mg y formulación endovenosa de potencia equivalente en el extranjero. Esta última requiere uso de filtro para evitar precipitación de la infusión. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática. Dosis: no se ha confirmado su efectividad ni seguridad en niños.

e) *Esomeprazole*. Disponibilidad: cápsulas de 20 y 40 mg de liberación prolongada que contienen gránulos recubiertos. No es necesario ajuste según función renal. Se requiere dosis menor en insuficiencia hepática. Estudios de eficacia están en curso. Se sabe que el isómero S del omeprazole alcanzaría mayores niveles plasmáticos *in vivo*, pero no está claro el significado de este hallazgo⁵.

5. Administración

a) *Horario*. 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 del reflujo nocturno se puede dividir la dosis diaria y dar un refuer-

zo junto con la última comida de la noche⁶.

b) *Cápsulas*. Las cápsulas deben ser administradas en forma intacta, sin partirlas o masticarlas. Si esto no es posible se debe abrir y administrar los gránulos suspendidos en 40 ml de un medio ligeramente ácido, como jugos de fruta (manzana, naranja, arándano) o yogurt (pH 4), sin disolver. Esta suspensión se puede administrar por tubo de gastrostomía o sonda nasogástrica, en cuyo caso debe efectuarse un lavado posterior del tubo con 5-10 ml de jugo. En pacientes con tubos de alimentación duodenales o yeyunales los gránulos son liberados directamente a un medio alcalino, de modo que deben ser disueltos previamente, lo que puede realizarse en una solución de bicarbonato de sodio⁶.

c) *Suspensión simplificada*. Para evitar la manipulación doméstica del medicamento se desarrolló una suspensión simplificada de omeprazol para niños correspondiente a una solución de omeprazol en bicarbonato en dosis de 5 mg/ml, con distintos sabores. Esta se mantiene estable y conserva el 90% de su potencia hasta 7 días después sin refrigerar y 30 días si se guarda refrigerada y protegida de la luz (frasco ámbar)⁶.

d) *Tabletas*. Existe una formulación especial denominada MUPS ("multiple unit pellet system") consistente en tabletas de 10 y 20 mg que contienen 1 000 micropellets con protección ácida que se dispersan rápidamente en el estómago y pasan al duodeno, donde se disuelve la cubierta protectora y se libera la prodroga. Esta tableta puede

ser partida, masticada o disuelta en los medios anteriormente mencionados⁶.

e) *Uso endovenoso*. Se ha estudiado también el uso endovenoso del omeprazol en niños con dosis derivadas de estudios en adultos y se determinó una dosis de carga de 60-80 mg/1,73m² seguida de 40 mg/1,73m² de mantención, administrados en infusión lenta durante 15 min. Esta vía es útil en pacientes en estado crítico que no pueden recibir medicamentos por la ruta enteral^{6,27}.

6. Efectos Adversos

En general hay escasos reportes de efectos adversos y provienen principalmente de la experiencia en adultos. Se describen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea, la mayoría independientes de edad, dosis y duración de tratamiento^{5,28,29}. Se estima una incidencia similar a la encontrada en el grupo placebo, correspondiente a menos del 5% de los casos²⁹. Otros reportes refieren una incidencia de 0,2/1 000 días de tratamiento^{2,28}. En algunos casos de sobredosis se ha visto flushing, taquicardia y cefalea intensa²⁸. Los PPI están contraindicados en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco y debe ser administrado con cautela en pacientes con insuficiencia hepática (variable según tipo de PPI utilizado). Durante el embarazo está catalogado en categoría C (evidencia de teratogenicidad en animales, sin estudios controlados en mujeres) y no está recomendado su uso durante la lactancia²⁹.

7. Interacciones

Existen dos tipos de interacciones conocidas con otros medicamentos: aquellas derivadas de la alteración de la absorción gástrica debido a la disminución de la acidez; y aquellas derivadas de la interacción con el citocromo P450, lo que interfiere con la metabolización de varias sustancias²⁸.

La alteración de la absorción gástrica afecta a ácidos y bases débiles, destacando la disminución de la absorción de ketoconazole, itraconazole, griseofulvina, hierro, vitamina B12 y cefpodoxina, mientras que digoxina y nifedipino aumentan su absorción²⁹.

La coadministración con otras sustancias que se metabolizan vía citocromo P450 produce la inhibición del complejo enzimático con potencial aumento de los niveles plasmáticos de la droga, lo cual es de especial importancia en drogas con un estre-

cho margen de seguridad, como lo son la warfarina, el diazepam y la fenitoína²⁹. En este sentido existen diferencias entre los distintos PPI, siendo el omeprazol el con mayor interacción enzimática y en mucho menor medida el pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol^{28,29}.

8. Consecuencias de la inhibición crónica de secreción de ácido clorhídrico

Como consecuencia del uso crónico de PPI se pueden encontrar efectos derivados del mecanismo acción del medicamento, entre los principales se describe la hipergastrinemia moderada (< 200 pmol/L), que revierte espontáneamente al suspender el medicamento. Estudios en ratas demostraron que la hipergastrinemia podía llevar a hiperplasia de células similares a las enterocromafines y desarrollo de carcinoide. Sin embargo, esto no ha sido demostrado en adultos en seguimientos de 10 años y se postula que sería un fenómeno específico ligado a la especie^{8,28}. 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 gástricas antrales seriadas en un seguimiento a 7 años y comparado con un grupo control³⁰. Se describe además la aparición de pólipos gástricos y nódulos en un grupo de niños que recibió terapia con omeprazol > 6 meses, sin cambios displásicos en un período observación de 31 meses, sin relación con la edad, dosis del medicamento o nivel de gastrina³¹. Otro posible efecto adverso es la gastritis atrófica con eventual progresión a metaplasia intestinal, sin embargo, esto sólo se observó en pacientes con infección concomitante por *H. pylori* y no en aquellos que no la presentaban, por lo que se requiere mayor estudio para obtener conclusiones válidas⁶.

Otro tipo de consecuencias son las derivadas de la supresión ácida producida por los PPI, en la que se ha visto un sobrecrecimiento bacteriano con pH sobre 4 y translocación bacteriana en conejos neonatos, sin poderse demostrar un aumento en las infecciones en lactantes tratados con ranitidina. Se ha observado también una alteración en los niveles de vitamina B12, sin significado clínico en adultos dada la gran reserva existente ni signos carenciales derivados en niños^{6,28}.

CONCLUSIONES

El uso de PPI está actualmente considerado 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. La terapia ha demostrado ser eficaz tanto a corto como a largo plazo con efectos adversos infrecuentes y leves. Los efectos de la supresión ácida persistente observados en estudios con animales no han podido ser comprobados en humanos. La interacción con otras drogas puede ser importante y requiere de información al paciente y de monitorización en casos seleccionados, así como la presencia de insuficiencia hepática requiere generalmente un ajuste en las dosis indicadas. Los distintos tipos de PPI han sido comparados encontrándose una eficacia similar entre todos ellos. Respecto a la costoeffectividad de la terapia con PPI comparada con el uso de H_2 -RA se describe un mayor costo de los PPI, pero que se compensaría por la menor frecuencia de recaídas observadas en este último tratamiento.

Como sugerencia en pacientes con síntomas leves de enfermedad por RGE se puede iniciar el tratamiento con H_2 -RA por 4 semanas. Si no hay mejoría al cabo de este tiempo se puede usar PPI en dosis habituales y si es necesario alcanzar dosis máximas hasta obtener alivio sintomático. En caso de fracaso del tratamiento farmacológico o recaída frente a la suspensión de éste se debe considerar mayor estudio. En el caso de pacientes con enfermedad por RGE moderada o grave o con esofagitis endoscópicamente comprobada se puede iniciar tratamiento con dosis altas de PPI por 4-8 semanas y repetir el curso si es necesario. Luego bajar a dosis habituales para el tratamiento de mantención. En este caso se puede reemplazar el tratamiento con PPI por H_2 -RA si se desea. En algunos pacientes con vómitos importantes o regurgitación se puede usar cisaprida o domperidona en la dosis adecuada y con monitorización y precaución de interacciones farmacológicas.

Los desafíos a futuro en relación a seguridad y eficacia de los PPI han sido enfocados a edades extremas como menores de 1 año y prematuros, mientras que las preguntas y que tipo de estudios son necesarios realizar para responderlas han sido

establecidos en un reciente consenso por organismos científicos internacionales³².

REFERENCIAS

- 1.- Tolman KG: Proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 1171-94.
- 2.- 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: 4-31.
- 3.- Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al: Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability, and dose requirements. *J Pediatr* 2000; 137: 800-7.
- 4.- Gold BD: Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 673-85.
- 5.- Patel A, Pohl J, Easley D: Proton Pump Inhibitors and Pediatrics. *Pediatrics in Review* 2003; 24: 12-5.
- 6.- Israel D, 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.
- 7.- Feldman M: Gastric secretion. En: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 2002; 38: 715-21.
- 8.- Richardson P, Hawkey C, Stack W: Proton Pump Inhibitors: Pharmacology and Rationale Use in Gastrointestinal Disorders. *Drugs* 1998; 56: 307-35.
- 9.- Andersson T, Hassall E, Lundborg P, et al: Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3101-6.
- 10.- Kearns G, Winter H: Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 52-9.
- 11.- Castell D, Fennerty B, Johnson D, Kahrilas P: A Critical Analysis of the New PPI Esomeprazole. *AGA New Drug Review* 2001; 1-19.
- 12.- Gunasekaran T, Hassall E: Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1992; 123: 148-54.
- 13.- Strauss RS, Calenda KA, Dayal Y, et al: Histological esophagitis: clinical and histologic response to omeprazole in children. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 134-9.
- 14.- Kato S, Ebina K, Fujii K, et al: Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases

- in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity. *J Pediatr* 1996; 128: 415-21.
- 15.- *Alliet P, Raes M, Bruneel E, et al*: Omeprazol in infants with cimetidine-resistant peptic esophagitis. *J Pediatr* 1998; 132: 352-4.
 - 16.- *Kanjoo M, Kane R*: Omeprazol treatment of children with peptic esophagitis refractory to ranitidine therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 267-71.
 - 17.- *Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al*: Omeprazol and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux esophagitis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 655-9.
 - 18.- *Scott RB, Ferreira C, Smith L, et al*: Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 499-506.
 - 19.- *Cohen RC, O'Loughlin EV, Davidson GP, Moore DJ, Lawrence DM*: Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1999; 134: 287-2.
 - 20.- *Castell DO*: Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: an evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111: 157-9.
 - 21.- *Vela MF*: Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterol* 2001; 120: 1599-606.
 - 22.- *Powers C, Levitt M, Tantoco J, et al*: The respiratory advantage of laparoscopic Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 886-91.
 - 23.- *Subramanian R, Dickson AP*: Longterm outcome of Boix-Ochoa and Nissen fundoplication in normal and neurologically impaired children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1214-16.
 - 24.- *Allal H, Captier G, López M, Forgues D, Galifer R*: Evaluation of 142 consecutive laparoscopic funduplications in children: Effects of the learning curve and technical choice. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 921-6.
 - 25.- *Rothenberg S*: Experience with 220 consecutive laparoscopic Nissen funduplications in infants and children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 274-8.
 - 26.- *Kimber C, Kiely EM, Spitz L*: The failure rate of surgery for gastro-oesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 64-6.
 - 27.- *Faure C, Michaud L, Kan Shanghaghi E, et al*: Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 144-8.
 - 28.- *Scaillon M, Cadranet S*: Safety Data Required for Proton-Pump Inhibitor Use in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 113-8.
 - 29.- *Tahboub R, Vanderhoff B*: Proton Pump Inhibitors: An Update. *American Family Physician* 2002; 66: 273-80.
 - 30.- *Pashankar D, Israel D, Jevon G and Buchan A*: Effect of long-term omeprazole treatment on antral G and D cells in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 537-42.
 - 31.- *Pashankar D, Israel D*: Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 658-62.
 - 32.- *Blumer J, Heuman M, Vandenplas Y, Ward R*: Rapporteur team II summary: What safety data are needed for a medication to treat gastroesophageal reflux in premature infants?. In children younger than 1 year of age? How to design a long-term safety registry for children?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 69-71.