

## ACTUALIZACIÓN EN INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES EN PEDIATRÍA

Dr. Javier Blasco Alonso  
Hospital Carlos Haya, Málaga.

Ponencia presentada en la XCV Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura (SPAORYEX) y XVII Congreso de las Sociedades de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura (SPAORYEX) y Andalucía Oriental (SPAOR). Cáceres, noviembre de 2008

En España se dispone del primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) para uso clínico, el omeprazol, desde 1989. La incorporación de esta familia de fármacos al arsenal terapéutico ha tenido un impacto muy positivo en el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades digestivas en las que el ácido gástrico es un factor etiopatogénico de primer orden. Con posterioridad se ha ido ampliando este grupo terapéutico con otros, primero lansoprazol, después pantoprazol y rabeprazol, y más recientemente esomeprazol. De hecho, la eficacia terapéutica de los IBP's es consecuencia directa de la capacidad inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, lo que los ha convertido en los fármacos de elección en el amplio grupo patológico constituido por las llamadas enfermedades relacionadas con el ácido. La elevada prevalencia de esas enfermedades y la alta eficacia del tratamiento con IBP's, junto con la necesidad de mantener la administración del fármaco durante periodos muy prolongados, han determinado que este grupo terapéutico haya sido, según los datos oficiales, el de mayor volumen de gasto para el sistema sanitario español hasta hace apenas 3 años<sup>1</sup>.

Fisiopatología del RGE y mecanismos de defensa gástrica

El reflujo gastroesofágico es realmente una situación francamente frecuente. Se considera que el 7 % de la población presenta pirosis diaria, el 14 % tiene pirosis semanal y el 15 % mensual. Estudios dirigidos a evaluar la frecuencia del reflujo gastroesofágico demuestran que el 27 % de la población toma antiácidos más de dos veces al mes. El reflujo gastroesofágico, como vemos, es una situación muy frecuente y que no todos los que lo padecen tienen lesiones esofágicas acompañantes. Hay por tanto que separar a su vez hechos diferenciales en muchos de estos pacientes, pues estamos acostumbrados a ver pacientes con grandes lesiones producidas por reflujo, pero sin síntomas, frente a otros muy sintomáticos y sin embargo la endoscopia no pone de manifiesto la existencia de lesiones. El reflujo fisiológico se presenta en condiciones de la más absoluta normalidad durante y después de la ingesta, siendo muy raro durante la noche por lo común en posición decúbito. La duración de dichos episodios de reflujo es generalmente inferior a 5 minutos, siendo excepcional encontrar un episodio con una duración

superior a 10 minutos. Cuando monitorizamos por pHmetría esofágica a un sujeto normal durante 24 horas el tiempo en el que el pH permanece por debajo de 4 en el esófago es menor de 3'4 %. El reflujo patológico por contra es aquel que no cumple dichas condiciones. En estos casos el tiempo total en reflujo a un pH <4 puede ser muy alto, la duración de los episodios muy prolongada, el número de episodios alto, su aparición por la noche o en decúbito, etc.

El estómago mantiene la integridad de su mucosa por diferentes mecanismos, siendo los mismos: la producción de mucus, la secreción de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), el flujo sanguíneo local, la renovación celular y la producción de determinadas prostaglandinas (por ej. PGE<sub>2</sub>). El déficit de alguno de estos factores puede facilitar el daño de la mucosa del órgano. Las células epiteliales de la mucosa actúan a modo de barrera de defensa por medio de la secreción mucosa y el bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Dicha secreción protege a las células mucosas, las lubrica, retiene agua y forma una capa que bloquea el pasaje de iones hidrógeno (H<sup>+</sup>) desde la luz gástrica hacia las células epiteliales de la mucosa. Ese impedimento en la difusión de iones hidrógeno (H<sup>+</sup>) es un proceso producido gracias al aspecto viscoso del mucus y a que se mantiene una concentración adecuada de bicarbonato. En la úlcera de estrés, se piensa que el principal factor que la determina es el déficit en el flujo sanguíneo local.

En general podemos dividir los mecanismos de defensa gástrica en:

1. Mecanismos locales: Barrera mucosa-bicarbonato-fosfolípidos; células epiteliales superficiales (hidrofóbicas) y gap-junctions; reparación celular continua, con migración células epiteliales sanas periglandulares (minutos) y regeneración desde células progenitoras (3-7 días para superficie mucosa y meses para células glandulares); marea alcalina; microcirculación mucosa (NO y PGI<sub>2</sub>); inervación sensitiva de la mucosa gástrica (tono de arteriolas submucosas); síntesis continua de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>.

2. Mecanismos de regulación neurohormonal: Gastrina, CCK, TRH, bombesina, CRF, péptido YY, análogos neurocinina A, peptona intragástrica.

Dificultad para llegar a consensos basados en evidencia sobre IBP's en pediatría

Los fármacos antiulcerosos (figura 1) son aquellos empleados en situaciones patológicas relacionadas con la secreción ácida gástrica, como esofagitis por reflujo, úlcera gastroduodenal, gastropatía por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y síndrome de Zollinger-Ellison. Suelen ser enfermedades crónicas recurrentes, que afectan a un sector grande de la población (5-15% en países civilizados).

Entre todos los fármacos antiulcerosos destaca actualmente la gran variedad y proliferación comercial de inhibidores de bomba de protones (IBP's), habiéndose comercializado actualmente más de 115 IBP's (83

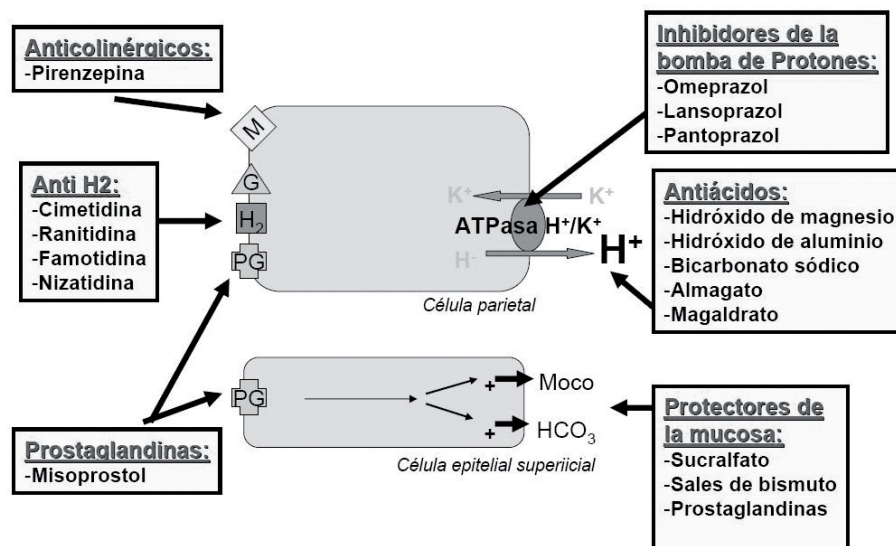


Figura 1. Tipo de fármacos antiulcerosos activos (adaptado de M. García López)

omeprazoles genéricos (o más...), 4 lansoprazoles + 11 genéricos (o más...), 3 pantoprazoles + 11 genéricos (o más...), 2 esomeprazoles, 1 rabeprazol). Los IBP's son un grupo de medicamentos cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido en el jugo gástrico. Son bases débiles lipofílicas y, estructuralmente, todos estos fármacos son distintas variantes del benzimidazol.

El análisis que se plantea a continuación se centra fundamentalmente en el rol de los IBP's en la patología derivada de la acidez gástrica, sus principales indicaciones de uso, en la dosis óptima a utilizar, los distintos tipos de IBP's 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 producen.

La mayoría de las guías existentes están basadas en extrapolaciones de datos obtenidos en adultos sin estar validadas mediante ensayos clínicos específicos, sabiendo que existen numerosos cambios fisiológicos desde infancia a adolescencia, que pueden afectar a farmacocinética del fármaco. En la UE >50% de medicinas sólo se han estudiado en adultos y no necesariamente para la misma aplicación, lo que nos debe hacer plantearnos si es siempre necesario practicar estudios adicionales en niños; ¿podría decirse que la evidencia existente en adultos es suficiente para extender las indicaciones a la infancia sin más estudios?, sobre todo considerando que no hay ECA de suficiente potencia en pediatría comparando los 5 IBP's entre sí para las enfermedades relacionadas con la acidez 2.

### Farmacocinética y farmacodinamia de los

### IBP's

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 hiatógena, 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa) mediante un enlace covalente y de esta forma bloquea en forma permanente la vía final común de la secreción de ácido gástrico<sup>3,4</sup>. 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 protones, dado el mecanismo de acción de los PPI antes descrito.

Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la ATPasa (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa) de membrana, una enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción

de protones en el estómago, y es directamente responsable de la secreción de iones H<sup>+</sup> al lumen del estómago, haciéndola una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida. La utilización de esta etapa final como blanco, así como la naturaleza irreversible de la inhibición, hace de esta clase de fármacos que sean más efectivos que los antagonistas de H<sub>2</sub>. Reducen la secreción ácida entre un 90-99% durante 24 horas<sup>5</sup>.

Las características comunes de los IBP's son: vida media plasmática corta (≈1h) pero, como forman un enlace covalente con la enzima estimuladora de la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene > 24 horas; rápido metabolismo hepático. Los IBP se degradan a pH ácido, tienen una cubierta entérica que impide degradación en estómago y facilita su absorción en duodeno, se absorben en duodeno y rápidamente pasan a sangre, se concentran en medio ácido de células parietales, donde se protonan y se convierten en su forma activa, la sulfonamida, que se une a bomba de protones y la inhiben y presentan biodisponibilidad diferente según sean marcas o genéricos.

Administrado con cubierta entérica, la biodisponibilidad aumenta hasta 50% (realmente la biodisponibilidad por vía oral variará entre distintos preparados, siendo el tiempo medio para llegar a concentración máxima <20 min en soluciones orales, <30 min en gránulos no recubiertos y 2-5 h en gránulos con recubrimiento entérico). Debe administrarse con estómago vacío, sin influir el tiempo hasta siguiente comida. Generalmente, la absorción de estos inhibidores no se ve afectada por la coadministración con comida. El rango de absorción de omeprazol, no obstante disminuye concomitantemente con la entrada de comida. Adicionalmente, la absorción de lansoprazol o esomeprazol disminuye y se retrasa por comida. Estos efectos farmacocinéticos, no obstante, no tienen un impacto significativo en la eficacia. La vida media de estos inhibidores está entre las 0'5-2 horas; de cualquier forma, el efecto de una simple dosis sobre la secreción de ácidos persiste unos 2-3 días<sup>6</sup>. Esto es debido a la acumulación del fármaco en las células parietales y a la naturaleza irreversible de la inhibición. Incrementa su propia biodisponibilidad por su actividad antisecretora, teniendo una eliminación rápida y casi completa por metabolismo (60% de metabolitos sulfona e hidroxí se excretan por orina en primeras 6h, interviniendo el sistema citocromo P-450 hepático, por lo que son susceptibles de causar interacciones farmacológicas)<sup>7-9</sup>, 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. Rabeprazol es el único IBP que se metaboliza principalmente a través de una vía de reducción no enzimática, formando rabeprazol

tioéter<sup>10</sup>.

Los IBP's son pro-fármacos tipo bases débiles que necesitan un medio ácido para pasar a su forma activa (ionizada), siendo la velocidad de activación de cada IBP dependiente de su "reactividad", de su pKa, siendo la pKa de un IBP el pH en el que la mitad del fármaco está en su forma activa ( $\text{pH} = \text{pKa} + \log \left( \frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]} \right)$ )<sup>11</sup>.

### Peculiaridades de los IBP's en pediatría

En 1994 Jacqz<sup>12</sup> estudió la farmacocinética del omeprazol por vía intravenosa en 13 niños críticamente enfermos: grupo heterogéneo en la edad (0'3 a 19 años), todos con proceso gastrointestinal agudo en que estaba implicada la acidez gástrica; en la mayoría se utilizó el fármaco por fallo de la administración oral de ranitidina o porque ésta no pudo ser administrada por hemorragia y/o enfermedad gastroesofágica grave; parámetros farmacocinéticos similares a los de adultos; concluyeron que era necesario diseñar estudios para determinar la relación dosis-efecto. A nivel europeo los 5 IBP's comercializados en la UE se aprobaron por un método de mutuo reconocimiento, sólo teniendo omeprazol indicación pediátrica (niños > 24 meses), siendo el esomeprazol el S-isómero de omeprazol y no está aprobado pero su dossier tiene datos sobre posología en niños. En EEUU son tres los que están aprobados en pediatría (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) aunque en mayores de un año. Pese a ello se emplean con relativa frecuencia en varias patologías por debajo de los dos años de edad. Rabeprazol y pantoprazol no están indicados para uso pediátrico ni en EEUU ni en la UE.

Las principales características farmacocinéticas peculiares de los IBP's en el niño<sup>13-15</sup> son: rápidamente absorbidos, con tiempo medio para llegar a concentración máxima plasmática de 1 a 3 h; no bien demostrada biodisponibilidad de formulaciones líquidas; metabolización rápida en niños (vida media de eliminación corta), similar a adultos a partir de 1-2 años de edad; aclaramiento aparente más rápido que en adultos; pese a pocos estudios parece que hay evidente reducción de metabolismo de IBP's en neonatos (0'12–0'20 vs 0'45 l/h/kg), con vida media más alargada.

En cuanto al empleo de IBP's en formulaciones orales<sup>16-19</sup>, destacar que los microgránulos se pueden dar con líquidos ácidos (zumo de naranja o manzana...) y no deben masticarse. Puede darse en jarabe con bicarbonato 8'4%: 2 mg/ml, buen efecto inhibidor de pH, rápida acción y más corta duración de acción, la suspensión permanece estable durante al menos 45 días cuando se conserva a 3–5 °C, puede administrarse mediante sondas de alimentación tamaño (5, 6, y 8 F), aunque algunos estudios de adultos afirman su mala disponibilidad y se debe admitir que se precisan más estudios.

Si ponemos atención en las formulaciones intravenosas, actualmente hay comercializados en nuestro país tres

IBP para uso intravenoso, omeprazol, pantoprazol y esomeprazol. La administración en perfusión debe ser en 10-30 minutos, mientras que en inyección se administrará durante un periodo, al menos, de 3 minutos. El preparado posee una estabilidad química y física, con un periodo de validez tras la reconstitución de 12 horas a 30°C. Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, la diarrea y el dolor abdominal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos, con alteraciones renales o con alteraciones leves o moderadas de la función hepática (Child-Pugh A o B)<sup>20,21</sup>.

En los escasos estudios que toman muestras para valorar cambios histológicos debidos a IBP's en pediatría, se puede apreciar que los cambios son similares a los adultos pero más rápidos (protrusiones de celulares parietales, hipertrofia e hiperplasia celular parietal, quistes de glándulas císticas, pólipos de glándulas fúndicas) aunque un cambio específico de la infancia es el incremento en el número de núcleos en las células parietales<sup>22</sup>. La secuencia causal de estos cambios anatomo-patológicos es: Supresión ácida, hipergastrinemia secundaria, estimulación celular parietal, aumento de los canalículos secretores en células parietales, dilatación cística proximal de glándulas locales, pólipos de glándulas fúndicas<sup>23</sup>.

### Principales indicaciones de uso de IBP's

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* 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<sup>24</sup>.

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 H2-RA<sup>25,26</sup>. 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 gástrico.

### Distintos tipos de IBP

**1.Omeprazol:** El rango de dosis para ERGE es de 0'3-3'5 mg/kg/día (dosis máxima 80 mg/día) y para *H. pylori* de 0'5-1'5 mg/kg/día (dosis máxima 40 mg/día). Escasos efectos secundarios. Tasas de erradicación *H. pylori* de 56-87% en regimenes de triple terapia con lansoprazol y 75-94% para omeprazol. Empleado en esofagitis, ulcus gástrico o duodenal, infección por *H. pylori* y similares, a dosis de 5 a 80 mg/día (0'2-3'5 mg/kg/día) durante periodos de 14-36

36

Tabla 1. Indicaciones aprobadas en UE y EEUU para el empleo de IBP's en el tratamiento de ERGE

FÁRMACO	INDICACIÓN UE	INDICACIÓN EEUU
Omeprazol	ERGE ≥ 2 años	ERGE 2-16 años
Esomeprazol	No autorizado en niños	ERGE 1-17 años
Lansoprazol		ERGE 1-17 años
Pantoprazol		No autorizado en niños
Rabeprazol		



meses con escasos efectos secundarios. Dosis más demostrada beneficiosa es 1 mg/kg/día. Cuando niños con ERGE fracasan la primera línea terapéutica con ranitidina, omeprazol es una buena alternativa. Puede ser efectivo en enfermedades que asocien acidez, como FQ, cirugía de atresia de esófago y encefalopatías. Empleado en formulaciones orales con bicarbonato en pediatría. Existe presentación intravenosa junto con pantoprazol y esomeprazol. Dosis ideal de 0'4 a 1 mg/kg/día. Posibilidad hasta 3 mg/kg/día en circunstancias especiales<sup>27</sup>. Interacción con warfarina, diazepam y claritromicina.

**2. Lansoprazol:** Dosis para tratamiento en RGE y trastornos relacionados de 0'73-1'66 mg/kg/día (máx 30 mg/día) y 0'6-1'2 mg/kg/día (máx 30 mg/día) para erradicación de *H. pylori*<sup>28</sup>. Pocos efectos adversos graves. Erradicación de *H. pylori* de 56-87% con triple terapia [12]. No publicados ECA de suficiente potencia para comparar eficacia frente a omeprazol. Se necesitan estudios multicéntricos para evaluar la segunda generación de IBP's en niños con enfermedades ácidas pépticas. Presenta pKa parecido a adultos. Dosis ideal inicial de 1'5 mg/kg/día según algunos autores. DM 15 o 30 mg/día. Existen estudios en niños desde 1 año. Indicaciones similares a omeprazol en infancia, incluyendo *H. pylori*. Interacción con teofilina, principalmente. Dosis de 15 mg/día en <30 kg y 30 mg/día en >30 kg.

**3. Pantoprazol:** El estudio más serio es el de Tolia en 2006<sup>29</sup>, que evalúa la mejoría clínica en 53 niños (5-11 a) con ERGE demostrada por endoscopia, tratados con pantoprazol (10, 20 y 40 mg) y emplearon el Cuestionario Pediátrico de Evaluación de Síntomas de ERGE (GERD ASPQ); la suma de los valores individuales de scores de síntomas formaban la Escala de Síntomas (CSS). La frecuencia media y gravedad de cada síntoma descendió significativamente (de  $p < 0'006$

a  $p < 0'001$ ), con similar descenso de CSS a la semana 8 ( $p < 0'001$ ). Ya en semanas 1 a 8 con 20 mg ( $p < 0'003$ ) y 40 mg ( $p < 0'001$ ). Dosis de 20 y 40 mg significativamente más efectivas ( $p < 0'05$ ) que 10 mg en mejorar los síntomas de RGE en semana 1, siendo los efectos secundarios similares entre los grupos. La dosis ideal es de 0'6-0'9 mg/kg/día hasta 1'2 mg/kg/día. Efectivo en RGE y *H. pylori*, con mejoría en frecuencia y gravedad de síntomas. Vida media de 24h es adecuada. Existe presentación intravenosa. Interacción con warfarina, diazepam y claritromicina. Escasos efectos secundarios y similares a otros IBP's.

**4. Esmeprazol:** Existen sólo dos estudios reglados bien realizados con esomeprazol en niños. El primero<sup>30</sup> es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, multicéntrico, en 148 adolescentes de 12 a 17 años con ERGE, 68% con pirosis, 63% dolor abdominal, 57% regurgitación ácida y 15% vómitos; documenta un descenso al 9'3% de persistencia de síntomas tras 8 semanas tanto con 20 mg como con 40 mg ( $p < 0'0001$ ), existiendo efectos secundarios en 22/148 (14'9%). El segundo estudio<sup>31</sup> es ECA multicéntrico, doble ciego, en niños de 1-11 años, con esomeprazol 5 ó 10 mg (< 20 kg) o 10 ó 20 mg (> 20 kg) una vez al día durante 8 semanas, seleccionando 109 pacientes, sólo 9'3% de efectos adversos y 91'4% mejoran los scores clínicos.

**5. Rabeprazol:** Sólo un ensayo clínico aleatorizado en pediatría<sup>32</sup> multicéntrico con dosis única y múltiples (10 o 20 mg/día) durante 5-7 días en 24 sujetos de 12 a 16 años afectados de ERGE evidenciando mismo efecto con ambas dosis y alcanzando pico antes y más duradero con 20 mg/día ( $p < 0'005$ ), con vida media estable desde el segundo día en ambos grupos siendo bien tolerados ambos regímenes. Encuentran acumulación de rabeprazol y su metabolito tioéter con 20 mg/día, sin interacciones apenas con otros fármacos. Aún así se precisan más estudios para evidenciar su seguridad.

**Bibliografía:**

1. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J.[Safety of proton pump inhibitors]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Nov 25;127(20):790-5.
2. Marchetti F et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:81–85.
3. 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.
4. Feldman M: Gastric secretion. En: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 2002; 38: 715-21.
5. Katzung, Bertram G. (2007). *Basic & Clinical Pharmacology «Chapter 63. Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases»*, 9 edición, McGraw-Hill. ISBN 0071451536.
6. Katzung, BG. *Basic & clinical pharmacology*, 9th edition. New York: Lange Medical Books; 2004. ISBN 0-07-141092-9.
7. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole - a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison síndrome. *Drugs* 1986;32:15-47.
8. Gunasekaran TS, Hasall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993;123:148-54.
9. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:195-212.
10. Ishizaki T, et al. Review article cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors: emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl.3):27-36.
11. Huber R et al. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-78.
12. Jackqz-Agrain E et al. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:181-5.
13. Litalien C, Théoret Y, Faure C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. *Clin Pharmacokinet* 2005;5(44):441-466.
14. Kearns GL, Winter HS. Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. *JPGN* 2003;37:S52-9.
15. Tran A, Rey E, Pons G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in Children. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:359-67.
16. Gibbons TE and Gold B. The Use of Proton Pump Inhibitors in Children: A Comprehensive Review. *Pediatr Drugs* 2003;5 (1):25-40.
17. Sharma VK. Comparison of 24-hour intragastric pH using four liquid formulations of lansoprazole and omeprazole. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(23 Suppl. 4):S18-21.
18. Sharma VK, Peyton B, Spears T, et al. Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 (7):887-92.
19. Johnson CE, Cober MP and Ludwig JL. Stability of Partial Doses of Omeprazole–Sodium Bicarbonate Oral Suspension. *Ann Pharmacother* 2007;41:1954-61.
20. Schneider H, Van Rensburg C, Schmidt S, Aboo N, Mäkelä H, Nauclicr E, et al. Esomeprazole 40 mg administered intravenously has similar safety and efficacy profiles to the oral formulation in patients with erosive esophagitis. *Digestion* 2004;70:250-6.
21. Wilder-Smith CH et al. Esomeprazole 40 mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1099-104.
22. Drut R, Altamirano E, Cueto Rúa E. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children. *J Clin Pathol* 2008;61:754–56.
23. Cats A, Schenk BE, Bloemena E, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000;31:684–90.
24. Richardson P, Hawkey C, Stack W: Proton Pump Inhibitors: Pharmacology and Rationale Use in Gastrointestinal Disorders. *Drugs* 1998; 56: 307-35.
25. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton Pump Inhibitor Utilization Patterns in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):421-7.
26. Gold BD, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Paediatr Drugs* 2002; 4:673–685.
27. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655–9.
28. Tolia V. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *JPGN* 2002;35(S4):S300-S307.
29. Tolia V et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing 10, 20 and 40 mg Pantoprazole in Children (5-11 Years) With Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *JPGN* 2006;42:384-91.
30. Gold BD et al. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *JPGN* 2007;45:520-529.
31. Gilger MA et al. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *JPGN* 2008;46:528-533.
32. Kanakia R, Jain S. Ten mg dexrabeprazole daily is as effective as 20 mg dexrabeprazole daily. *World J Gastroenterol* 2008;14(28):4586-7.