

# Revisión sobre el uso de omeprazol en Pediatría



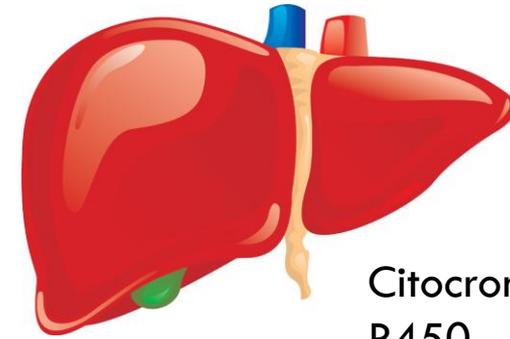
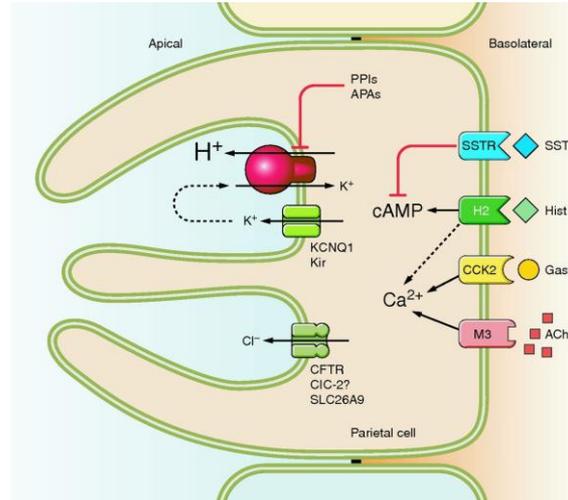
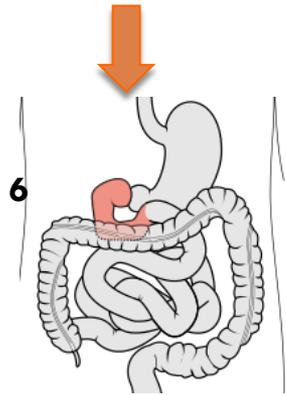
**Andrea Revert Bargues. R1**  
**Tutor: Pedro J. Alcalá**

# Introducción

- **Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan cada vez con más frecuencia en trastornos digestivos que tienen como causa la acidez gástrica**
- **Omeprazol es el IBP más utilizado**
- **Seguro y eficaz a corto plazo**
- **Falta información acerca de seguridad y efectividad a largo plazo**

# Mecanismo de acción de los IBP

Cubierta entérica



Citocromo P450

**ABSORCIÓN Y PASO A CIRCULACIÓN PORTAL**

**UNIÓN COVALENTE A BOMBA DE PROTONES**

**METABOLIZACIÓN HEPÁTICA**

Bloqueo permanente secreción de  $H^+$  (hasta síntesis de nuevas bombas)

A – edad + metabolización

Ajustar dosis si **insuficiencia hepática** → si grave  $\frac{1}{2}$  dosis

# IBP vs anti-H<sub>2</sub>

## Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux (Review)

2014 The Cochrane Collaboration.

Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

### Inhibidores bomba protones

### Antagonistas R H<sub>2</sub> histamina

Inactivación irreversible bomba protones

Inhibición competitiva de unión de H a los R de células parietales (↓ secreción de ácido basal y estimulada por los alimentos)

Acción duradera, menor recaída

No disminuyen número de episodios ni duración

No taquifilaxia

Taquifilaxia con el uso prolongado

Mejor perfil para tratamientos prolongados

Utilización en situaciones puntuales

# Tipos de IBP

		Formulación	Dosis pediátrica
I N H I B I D O R E S  D E  L A B O M B A  D E  P R O T O N E S	Omeprazol	Cápsulas de 10, 20 y 40 mg  Vial iv de 40 mg	1 mg/kg/día (rango de dosis efectiva: 0,2-3,5 mg/kg/día) Según peso: 5 a <10 kg: 5 mg 10 a ≤20 kg: 10 mg >20 kg: 20 mg
	Esomeprazol  Nexium	Comprimidos y cápsulas de 10, 20 y 40 mg	Niños < 1 año ( <i>Off label</i> ): - Neonatos: 0,5 mg/kg/día durante 7 días - De 1 a 24 meses: 0,25-1 mg/kg/día  Niños de 1-11 años - 10-20 kg: 10 mg/24 horas - ≥ 20 kg: 10-20 mg/24 horas  Niños > de 12 años - 20-40 mg/24 horas
	Lansoprazol	Comprimidos bucodispersables y cápsulas de 15 y de 30 mg  *Fórmula Magistral, Lansoprazol, solución oral 3 mg/ml	Niños <1 año ( <i>Off-label</i> ): - Neonatos: 0,75-1,5 mg/kg/dosis - Lactantes >4 semanas: 1-2 mg/kg/dosis  Niños 1-11 años: - ≤30 kg: 15 mg - >30 kg: 30 mg  Niños > de 12 años - 30 mg/día

**Rabeprazol y pantoprazol:** eficacia y seguridad no establecida en Pediatría

# Usos más comunes

## Autorizados

- > 1 año** Esofagitis por reflujo  
ERGE: tratamiento sintomático de ardor y regurgitación
- > 4 años** Tratamiento úlcera duodenal por *Helicobacter pylori*



## Uso off label

En enfermedades que predisponen a ERGE:

- Enfermedad neurológica
- Obesidad
- Fístula traqueo-esofágica o atresia esofágica intervenida
- Fibrosis quística
- Hernia de hiato
- Acalasia intervenida
- Trasplante pulmonar + AF de ERGE
- Esófago de Barret
- AdenoCa esofágico

Tratamiento úlceras gástricas

Tratamiento síndromes hipersecreción ácida

Profilaxis úlceras estrés en niños críticos



# Dosificación y posología

- Cápsulas de 10- 20- 40 mg
- Recubrimiento entérico y liberación retardada
- 30 minutos antes del desayuno
- **Administrar intactas.** Si no es posible por la edad o portador de SNG:
  - abrir cápsula y administrar gránulos suspendidos en medio ligeramente ácido (zumo o yogur)
  - **Fórmula magistral:**
    - Presentación habitual: 10 cápsulas de 20 mg (200mg) en 100 ml de bicarbonato Na (8,4%)
    - En HGUA: presentación de 10 mg/ml
- **Vía iv:** puede ser útil si paciente crítico (off label)

<b>ERGE</b>	<b>Lactantes:</b> 0,7 mg/kg/día (1 dosis)	
	<b>Niños y adolescentes</b>	Según peso: <ul style="list-style-type: none"><li>- &lt; 10 kg: 5 mg/d</li><li>- 10-20 kg: 10mg/d</li><li>- &gt; 20 kg: 20 mg/d</li></ul> Pauta alternativa: 1 mg/kg/dosis 1-2 veces al día
<b>Erradicación <i>H. pylori</i> (+ amoxicilina y claritromicina/ metronidazol)</b>	1-2 mg/kg/día en dos dosis	

**Dosis máxima: 80 mg/día**

\* Si pauta IV: 1-2 mg/kg/día cada 12-24 horas en perfusión lenta

# Uso *off label* de omeprazol

- En los últimos años ↑ usos alternativos de omeprazol
- No aprobados en ficha técnica, pero si avalada por algunos estudios
- Aumento de los costes
- A corto plazo se ha estudiado su seguridad, a largo plazo en pediatría falta información

# Uso *off label* de omeprazol

## Drug Utilization and Off-label Drug Use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients

\*Belén Ruíz-Antorán, †Roi Piñeiro, \*Cristina Avendaño, †Enriqueta Román, †María Luz Cilleruelo, †Carolina Gutiérrez-Junquera, \*Gustavo Centeno, and †María José Cilleruelo



- Se incluyeron 695 pacientes (48,2% < 2 años). 207 recibieron 331 prescripciones → + frecuente IBP y anti-H<sub>2</sub>.
- 47,3% de los pacientes al menos 1 medicación off label
- No registrado en historia clínica si se dio información a los pacientes sobre el uso de medicación no aprobada

TABLE 4. Causes of off-label use

Type of off-label use	Prescriptions, N (%)
Pediatric indication not covered	91 (82.7)
Overdosage	12 (10.9)
Infradosage	7 (9.4)

	Infants		Children		Adolescents	
	Use approved in the SPC, N (%)	Off-label use, N (%)	Use approved in the SPC, N (%)	Off-label use, N (%)	Use approved in the SPC, N (%)	Off-label use, N (%)
Acid ursodeoxycholic	0 (0.0)	1 (100)				
Almagate			0 (0.0)	3 (100)	0 (0.0)	3 (100)
Amoxicillin			5 (62.5)	3 (37.5)	16 (100)	0 (0.0)
Azathioprine			0 (0.0)	1 (100)		
Colloidal bismuth subcitrate					0 (0.0)	100 (1)
Esomeprazole	0 (0.0)	3 (100)	0 (0.0)	11 (100)	16 (100)	0 (0.0)
Glycerol	0 (0.0)	1 (100)				
Lansoprazole			0 (0.0)	13 (100)	0 (0.0)	100 (2)
Magaldrate			0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)
Metamizole sodium or dipyrone			1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
Metronidazole			7 (77.8)	2 (22.2)	8 (53.3)	7 (46.7)
Omeprazole	0 (0.0)	1 (100)	2 (40)	3 (60)	8 (72.7)	3 (27.3)
Ondansetron			0 (0.0)	1 (100)		
Polyethylene glycol	0 (0.0)	11 (100)	58 (100)	0 (0.0)	7 (100)	0 (0.0)
Ranitidine	0 (0.0)	37 (100)	5 (100)	0 (0.0)	5 (100)	0 (0.0)
Total	21 (28.0)	54 (72.0)	111 (74.5)	38 (25.5)	89 (83.2)	18 (16.8)

# Evidencias

Clinical Review

Proton pump inhibitors in children: a review

F. Marchetti\*, T. Gerarduzzi, A. Ventura

*Department of Pediatrics, IRCCS "Burlo Garofolo", University of Trieste, Via dell'Istria 65/1, 34100 Trieste, Italy*

Received 4 December 2002; accepted 10 April 2003

---

---

**Digestive and  
Liver Disease**

---

---

- **Revisión sistemática de artículos desde 1980-2002**
- **Gastroprotección en pediatría** (uso prolongado de AINEs ó corticoides):
  - No evidencias sobre la efectividad en niños, comparaciones con placebo no estadística ni clínicamente significativas
  - La mayoría de los estudios realizados en adultos
  - Estudios en población adulta evidencian mejor gastroprotección con IBP vs anti-H2
  - Concluyen que parece ser necesario únicamente con AINES a altas dosis + corticoides

# Evidencias

RESEARCH ARTICLE

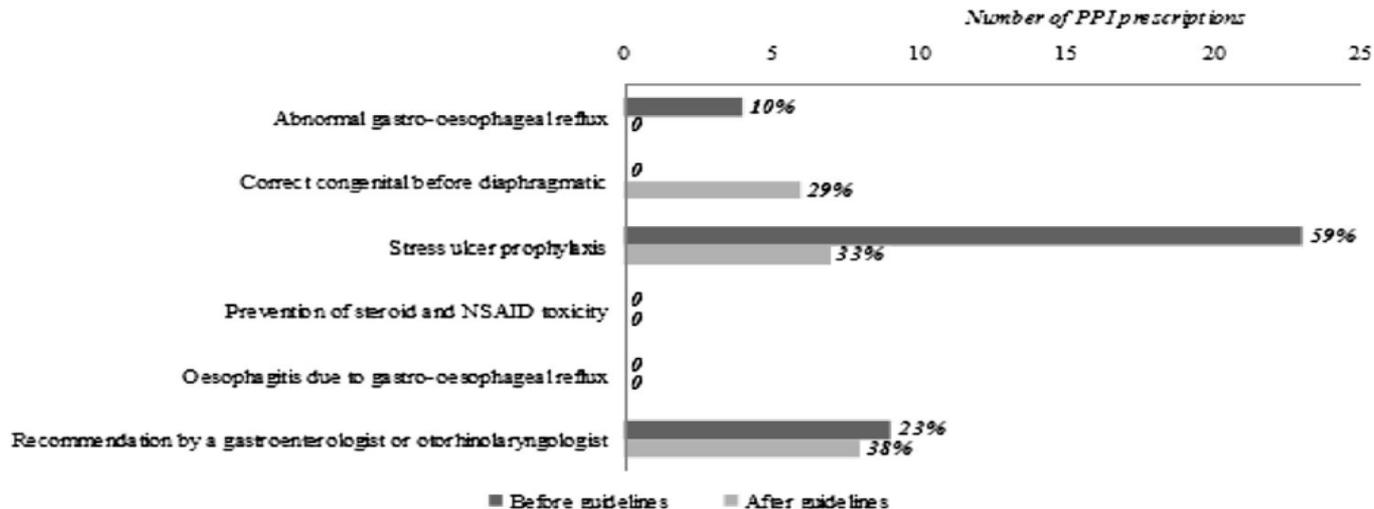
## Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit

Enero 2017



P. Joret-Descout<sup>1</sup> · S. Dager<sup>2,3,4</sup> · M. Bellaiche<sup>5</sup> · O. Bourdon<sup>1,6,7</sup> · S. Prot-Labarthe<sup>1,7,8</sup>

- Dos periodos (6 semanas/periodo)
- 77 pacientes previos a la guía y 70 posteriores. → disminución significativa de las prescripciones (51% vs 30%  $p < 0,001$ )



# Evidencias

RESEARCH ARTICLE

## Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit

Enero 2017



P. Joret-Descout<sup>1</sup> · S. Dager<sup>2,3,4</sup> · M. Bellaiche<sup>5</sup> · O. Bourdon<sup>1,6,7</sup> · S. Prot-Labarthe<sup>1,7,8</sup>

**Table 1** Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in the paediatric intensive care unit

Indication	Guidelines
Abnormal gastro-oesophageal reflux (GOR)	Note: GOR is abnormal when associated with weight loss, recurrent vomiting, irritability, dysphagia, discomfort, sinusitis, and/or respiratory disease (asthma, cough, stridor, or laryngomalacia) (18–20)
Congenital oesophageal atresia Congenital diaphragmatic hernia	PPI therapy recommended
Prevention of stress ulcers	PPI therapy recommended only in patients with coagulopathy defined as any of the following: - Increased prothrombin time or activated partial thromboplastin time or thrombin time >20% of control - International Normalized Ratio >1.5 or thromboplastin time >twice the upper limit or platelets <50 000/mm <sup>3</sup> (9)
Prevention of lesions due to NSAIDs	No PPI therapy
Prevention of lesions due to corticosteroids	No PPI therapy, since corticosteroids do not cause gastro-duodenal lesions in paediatric patients. As a precautionary measure a PPI may however be prescribed on days when a bolus of methylprednisolone is given in a dosage >1 g/1.73 m <sup>2</sup>
Oesophagitis due to GOR	PPI therapy if oesophagitis documented by endoscopy
Duodenal ulcer associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection	Obtain advice from a gastro-enterologist
Gastro-intestinal haemorrhage	Obtain advice from a gastro-enterologist

# Efectos secundarios



MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

**Frecuentes**  
**(> 1/100, < 1/10)**

Sistema nervioso central y periférico:

Cefaleas.

Gastrointestinales:

Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas/vómitos y flatulencia.

**Poco frecuentes**  
**(> 1/1.000, < 1/100)**

Sistema nervioso central y periférico:

Mareos, parestesia, somnolencia, insomnio y vértigo.

Hepáticas:

Aumento de los enzimas hepáticos.

Dermatológicas:

Erupciones y/o prurito.  
Urticaria.

Otras:

Malestar general.

**Raras**  
**(> 1/10.000,  
< 1/1.000)**

Sistema nervioso central y periférico:

Confusión mental reversible, agitación, agresividad, depresión y alucinaciones, fundamentalmente

Estos son los más conocidos...

**Pero ¿qué otros efectos adversos se han visto en pacientes pediátricos?  
¿Qué sabemos sobre los posibles del tratamiento prolongado?**

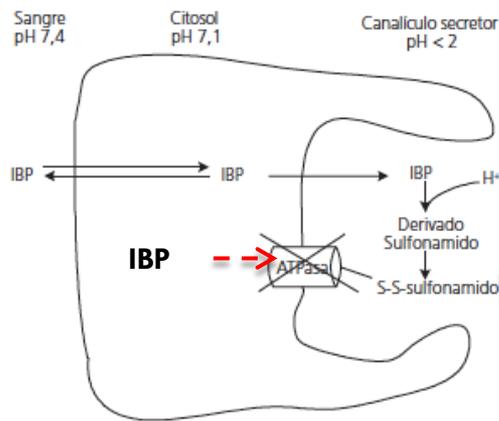
# Consecuencias tratamientos a largo plazo

## Side Effects and Complications of Proton Pump Inhibitors: A Pediatric Perspective

Christopher M. Stark, MD, and Cade M. Nylund, MD

The JOURNAL  
of PEDIATRICS

Volume 168 • January 2016



**Hipoclorhidria y  
alteración de la  
barrera ácida  
gástrica**

Sobrecrecimiento bacteriano

Alteración flora microbiana

No inhibición de la proliferación de microorganismos

Alteración de la actividad enzimática ATB (↑ CMI)

**Supresión de  
células inmunes  
(estudios in vitro)**

↓ Activación, migración y función

↓ Quimiotaxis neutrófilos

Y degradación de radicales libres

↓ Producción citoquinas

**Hiperplasia células  
parietales e  
hipergastrinemia**

# Efectos secundarios

## Infecciones

**Respiratorias de vías bajas:** NAC y NN

**Gastrointestinales:** asociación más demostrada → *Clostridium difficile* (riesgo equiparable al de ATB)

## Gastrointestinales

**Enfermedad celiaca:** no demostrada (fundamentada en mala absorción proteica, alteración permeabilidad intestinal y alteración respuesta inmune)

**Pólipos gástricos** (hiperplasia céls parietales)

**Rebote de secreción gástrica** (hiperplasia céls parietales e hipergastrinemia)

FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)

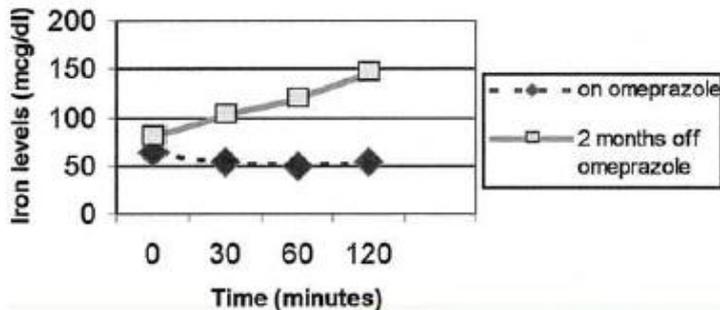
FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs)

### Case Report: Effect of Omeprazole on Oral Iron Replacement in Patients With Iron Deficiency Anemia

Vivek R. Sharma, MD, Mark A. Brannon, BS, PA-C, and Elizabeth A. Carlross, MD

South Med J. 2004;97(9)

**Iron Absorption On And Off Omeprazole (Patient 1)**



### Effect of omeprazole on bone mineral density and frequency of osteopenia and osteoporosis

Homayoun Zojaji, Saeed Mohammady Bonehy

Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University, M.C., Tehran, Iran

### Suboptimal Response to Ferrous Sulfate in Iron-Deficient Patients Taking Omeprazole

Ajmera, Akash V. MD<sup>1,\*</sup>; Shastri, Ghanshyam S. MD<sup>2</sup>; Gajera, Mithil J. MD<sup>3</sup>; Judge, Thomas A. MD<sup>3</sup>

American Journal of Therapeutics: May 2012 - Volume 19 - Issue 3 - p 185-189

# Conclusiones

- El omeprazol es el IBP más usado en pediatría. 2º más usado es esomeprazol
- Buen perfil de seguridad a corto plazo según los estudios existentes
- A pesar de su seguridad ningún fármaco es inocuo, por lo que se debe intentar ajustar a las indicaciones en Pediatría
- Faltan estudios sobre el uso y posibles consecuencias a largo plazo en niños

# Bibliografía

- Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton Pump Inhibitor Utilization Patterns in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 421-427
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Omeprazol. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en (15/5/17).
- Covarrubias J, Varea V. Uso de omeprazol en pediatría. *An Pediatr Contin.* 2009;7:161-164
- Joret-Descout P, Dager S, Bellaiche M, Bourdon O, Prot-Labarthe S. Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2017;39:181-186
- Marchetti F, Gerarduzzi T, Ventura F. Proton pump inhibitors in children: a review. *Dig Liver Dis.* 2003;35:738-746
- Ruíz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C, Román E, Cilleruelo ML, Gutiérrez-Junquera C, et al. Drug Utilization and Off-label Drug Use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:173-177
- Stark CM, Nylund CM. Side Effects and Complications of Proton Pump Inhibitors: A Pediatric Perspective. *J Pediatr.* 2016;168:16-22
- Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastroesophageal reflux (Review). *The Cochrane Library.* 2014; 11