

◆ MANUSCRITO ORIGINAL

Eficacia acidosupresora del omeprazol en polvo en lactantes con reflujo gastroesofágico. Estudio piloto

Marina Orsi,¹ Gabriela Donato,¹ Verónica Busoni,¹ Gabriela Naisberg,² Norberto Caruso²

¹ Sanatorio Mater Dei. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorios Bagó S.A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:111-118

Resumen

Introducción. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene una prevalencia del 10% a 20% en la población pediátrica. El omeprazol (OMZ) es la droga de elección para su tratamiento. Sin embargo las formulaciones disponibles no están adaptadas al uso en infantes. **Objetivo.** Evaluar la eficacia acidosupresora de una nueva forma farmacéutica de omeprazol más bicarbonato de sodio y alginato de sodio (OBA) en polvo para suspensión oral, en lactantes menores de 1 año afectados de ERGE en función de las modificaciones que experimentó el pH gástrico basal de 24 hs tras la administración durante 3 días de OBA. **Pacientes y método.** Es un estudio piloto, prospectivo y abierto. Se realizaron pHmetrías gastroesofágicas de 24 hs en condiciones similares en dos oportunidades (día 0 y día 3) a cada lactante. Los pacientes permanecieron internados en observación el tiempo que duró el estudio. La primera pHmetría fue diagnóstica y la segunda se realizó luego de que los lactantes recibieran OBA durante tres días a razón de 1,5 mg/kg/día de OMZ repartidos en dos tomas diarias. **Resultados.** La comparación entre el porcentaje de tiempo con pH<4 en el primer estudio (40,06±15) y en el segundo (0,38±8) muestra una reducción estadísticamente significativa de la acidez gástrica. No se observaron eventos adversos. **Conclusión.** Los resultados de este estudio demuestran que esta nueva combinación en polvo induce una supresión ácida intensa y significa-

tiva en lactantes, proveyendo un control eficaz y sostenido de la acidez gástrica.

Palabras claves. Reflujo gastroesofágico, lactantes, omeprazol, bicarbonato.

Gastric acid suppression of a new oral powder omeprazole suspension for infants with gastroesophageal reflux disease. A pilot study

Summary

Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) has a prevalence of 10% to 20% in the pediatric population. The 24-hour pHmetry is still considered the "gold standard" for its correct diagnosis. Omeprazole is the elective drug for a proper treatment. However, there are no adequate pharmaceutical presentation forms for infants. **Objective.** To assess the acid suppression capacity of a new pharmaceutical association of omeprazole with sodium bicarbonate and sodium alginate (OBA), powder for oral suspension, in small infants with GERD. The response was measured according to the gastric variations of pH after a 3-day treatment with OBA. **Patients and method.** This is a pilot, prospective, open study in infants with no congenital nor associated anomalies under 12 months of age with GERD. Two double channel pHmetry with gastric sensor were performed on different days in the same patient. The first one to establish the diagnosis (day 0) and the second one (day 3) after receiving omeprazole (OBA) at 1.5 mg/kg/day in a twice/dose/day (BID). **Results.** The comparison between the first and the second gastric pHmetry showed a statisti-

Correspondencia: Gabriela Naisberg
Bernardo de Irigoyen 248, (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4344 2344 - Fax: 54 11 4344 2304
E-mail: gnaisberg@bago.com.ar

cally significant reduction in gastric acidity. No adverse events were observed in infants and the suspension flavor was palatable. **Conclusions.** This new presentation of omeprazole (OBA) with sodium bicarbonate and sodium alginate powder for oral suspension is capable of a significant and intense acid suppression, necessary for treatment of infants with GERD. The taste of the solution was well accepted by all the babies, which is a very important finding for this age group.

Key words. Gastroesophageal reflux, infants, omeprazole, bicarbonate.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el simple pasaje del contenido gástrico hacia el esófago. Se define enfermedad por RGE (ERGE) a los síntomas o complicaciones vinculados al mismo.¹ Es un problema de alta demanda para el pediatra y para el especialista. Su prevalencia en la población infantil oscila entre un 10% y 20%, tratándose de la patología esofágica más frecuente en la infancia.^{2,3}

Las manifestaciones clínicas de la ERGE en niños incluyen síntomas típicos digestivos como vómitos, pobre ganancia de peso, retraso del crecimiento, disfagia, irritabilidad y llanto, dolor abdominal, pirosis, hematemesis, esofagitis y síntomas extradigestivos (respiratorios o neurológicos).⁴

En el recién nacido y en el lactante la eficacia del sistema antirreflujo para evitar el paso del contenido gástrico al esófago está limitada por su inmadurez. Los mecanismos involucrados, como la barrera anatómica, la peristalsis esofágica, la competencia del esfínter esofágico inferior y la anatomía del esófago intraabdominal, se van a desarrollar con el crecimiento.

Los lactantes con regurgitaciones y/o vómitos en el primer año de vida, sin síntomas acompañantes, tienen reflujo "fisiológico". Esto se debe a una inmadurez cardihiatal fisiológica y no tienen repercusión patológica. Ellos van a mejorar entre los 9 y 24 meses, independientemente de la intensidad de los mismos.⁵

La base para el diagnóstico de la ERGE radica en dos pilares fundamentales: la historia clínica y los estudios complementarios. El monitoreo durante 24 horas del pH esofágico es la prueba de oro (*gold standard*) para la certificación diagnóstica y permite evaluar la actividad acidopresora gástrica

de los fármacos.⁶

Los parámetros básicos a considerar en una pH-metría son el número de episodios de reflujo, el número de episodios mayores de 5 minutos, el episodio de reflujo más largo y el porcentaje del tiempo con pH inferior a 4 o índice de reflujo (IR). Considerando estos cuatro ítems se establecieron los scores de Vanderplas o Boix Ochoa para su uso en la edad pediátrica. Para algunos investigadores el IR es el dato más importante, ya que refleja la fracción del tiempo total que el ácido permanece en el esófago (IR leve menor de 5%, moderado 10% a 20% y severo mayor de 20%).⁷

La gravedad de la ERGE puede relacionarse con la cantidad y la calidad del material refluído, así como con el tiempo de contacto con las paredes esofágicas. Otro interrogante a considerar en el lactante es si el reflujo no ácido tiene efecto patológico. Dado que su alimentación es frecuente y alcalina (lácteos), el pH gástrico se mantiene taponado la mayor parte del tiempo.

El omeprazol es un inhibidor selectivo de la bomba de protones (IBP). Suprime la secreción de ácido gástrico mediante una inhibición específica del sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa ubicado en la superficie secretora de las células parietales. De esta manera, inhibe el transporte final de los iones hidrógeno hacia el lumen gástrico. La inhibición comprende tanto la secreción basal como la estimulada, independientemente de la fuente del estímulo. La administración de una dosis oral diaria de omeprazol determina una rápida y efectiva acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica durante el día y la noche. El efecto máximo se alcanza dentro de los 4 días de tratamiento.

La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (NASPGHAN) se muestra a favor del uso de los IBPs por sobre los bloqueantes H₂ para el alivio sintomático y la resolución de la esofagitis.⁸ Un trabajo publicado por *The Society for Surgery of the Alimentary Tract* en 2006, aunque no fue realizado en niños, concluye que el omeprazol en la ERGE no reduce el número de episodios medidos por impedanciometría, sino que transforma los reflujos ácidos en menos ácidos.⁹

Un artículo publicado en el *Journal of Pediatrics* concluye que el omeprazol en infantes es seguro, bien tolerado y eficaz para el tratamiento de la esofagitis erosiva y los síntomas de reflujo gastroesofá-

gico. Sus autores advierten además que las dosis de omeprazol requeridas son mucho mayores que las empleadas en adultos.¹⁰

Se debe tener en cuenta que todos los trabajos realizados con omeprazol en pediatría se han hecho con formulaciones (comprimidos y cápsulas) no adaptadas para su uso en niños. Es por ello que normalmente se recurre a la pulverización de los comprimidos en un mortero o a la liberación de los gránulos de la cápsula mezclándolos con yogurt o jugos. Se sabe que el omeprazol es una droga que rápidamente es degradada por el pH ácido del estómago (10 minutos a pH menor de 4). En cambio, a pH 6,5 tarda 18 horas en degradarse, por lo que los comprimidos y cápsulas vienen provistos de una cubierta de protección gástrica para que su absorción sea entérica. Es de sospechar que la trituración de comprimidos o del contenido de las cápsulas da lugar a la pérdida -al menos parcial- de esa propiedad ácido-protectora, haciendo incierta la cantidad de omeprazol absorbible en el intestino. Ésta podría ser una explicación para el mayor requerimiento de dosificación del omeprazol en pediatría con respecto al paciente adulto.

Se ha desarrollado una nueva forma farmacéutica de omeprazol en polvo para suspensión oral, que contiene bicarbonato sódico para proteger al omeprazol del pH ácido gástrico y, secundariamente, producir un rápido alivio sintomático en la clínica de la ERGE mientras facilita una liberación más rápida del omeprazol para inhibir gradualmente las bombas de protones y aumentar el pH gástrico.

Esta nueva formulación en polvo para suspensión oral podría facilitar la administración de la droga en niños y ayudaría a determinar cuáles son las dosis apropiadas en esta etapa de la vida. La dosis internacional de omeprazol sugerida en niños varía de 0,7 a 3,3 mg/kg/día, repartidos en 2 tomas diarias. Para nuestro ensayo hemos decidido suministrar una dosis intermedia de 1,5 mg/kg/día, repartidos en dos tomas diarias.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia ácido-supresora del omeprazol en polvo para suspensión oral (OBA) en lactantes menores de un año afectados de RGE patológico. Dicha respuesta se midió en función de las modificaciones que experimentó el pH gástrico basal de 24 horas tras la administración durante 3 días de omeprazol en polvo a la dosis promedio de 1,5 mg/kg/día, repartidos en dos tomas diarias.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio prospectivo, abierto, en fase IV.

Criterios de inclusión

- Lactantes de ambos sexos, menores de un año de edad.
- Afectados de RGE patológico. La nueva definición del mismo establece que se trata del ascenso del contenido ácido del estómago al esófago y que cursa con síntomas molestos para el paciente y/o complicaciones: vómitos, retraso en el crecimiento, pobre ganancia de peso, disfagia, irritabilidad, llanto fácil, dolor abdominal o subesternal, síntomas extradigestivos neurológicos o respiratorios.
- Evaluaciones médica y de laboratorio dentro de valores clínicamente aceptables.
- El familiar responsable o tutor debió firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Insuficiencia renal o hepática.
- Discrasias sanguíneas.
- Ingesta de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂ la semana previa a su inclusión en el protocolo.
- Alcalosis metabólica.

Criterios éticos

El estudio se realizó siguiendo los principios de las declaraciones de Helsinki (Edimburgo 2000), Nuremberg, Tokio y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Los padres o representantes legales de los pacientes firmaron un consentimiento informado que se les ofreció en forma no inductiva, luego de hacerles conocer los alcances y los riesgos o molestias del estudio, como así también el derecho a retirarse del estudio cuando lo desearan. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de cada centro, por un Comité de Ética Independiente (CETIN) y por la Autoridad Sanitaria, ANMAT (Disposición 4385/07).

Procedimiento general

Los pacientes fueron evaluados los días 0, 1, 3 y 4. Durante todo el protocolo permanecieron internados en la institución nosocomial. En la evaluación del día 0, el médico investigador le colocó a cada paciente un catéter con doble sensor esofágico e intragástrico (sonda doble canal *Alpine Biomed VNID05, internal reference dual sensor 5 cm*) para la medición de pH por 24 horas con un equipo *Synectics Digitrapper Mark III con software Synectis PW*.

Previamente a la colocación del catéter de pH-metría, se le realizaron análisis de sangre y orina a cada lactante, a los efectos de descartar afectación del equilibrio ácido-base, hipocalcemia e hipokalemia. Debido a que a ningún niño se le aportó más de 20mEq diarios de bicarbonato de sodio (contenido total de bicarbonato de sodio de un sobre de la medicación), no se consideró necesario el control de los valores de laboratorio luego de solo 3 días de tratamiento.

Al cumplirse las 24 horas se procedió a retirar el catéter de pH-metría y el lactante permaneció internado en observación. Continuó durante 3 días consecutivos con igual dosis diaria y el día 4, tras 72 horas de tratamiento, se le realizó un nuevo control de su pH gástrico. Para la medición del pH en el día 3 se le administró al paciente la dosis matutina de omeprazol polvo previamente a la colocación del catéter. En la evaluación del día 4 se retiró el catéter de pH-metría.

Metodología estadística

Se compararon los resultados de las determinaciones de pH gástrico de 24 horas de los períodos basal y post-OBA, considerando para el análisis el tiempo total, expresado en horas y minutos, en que el pH se mantuvo menor de 4.

Los datos se expresaron como media \pm desvío estándar y se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para comparar los datos de pH-metría basal y post-OBA.

Medicación del estudio

La medicación del estudio fue preparada por *Laboratorios Bagó S.A.* El contenido en polvo para suspensión oral fue 20 mg de omeprazol, 1,68 g de bicarbonato de sodio y 250,08 mg de ácido alginico (*Ulcozol 20 Rápida*[®]).

Resultados

Desde enero de 2008 a abril de 2009, se incluyeron 9 lactantes (5 varones y 4 mujeres, con una media de edad de $1,72 \pm 0,75$ meses y un peso promedio de $4,5 \pm 1,16$ kg), sin anormalidades congénitas o asociadas. Los motivos de consulta fueron: ahogos en 3 casos; aparente amenaza a la vida (ALTE) en 3, vómitos en 1; vómitos, mala progresión de peso y ahogos en 1; y vómitos e irritabilidad en 1. En la evaluación inicial se registraron los siguientes signos y síntomas asociados a la ERGE: vómitos en 9 casos, irritabilidad y llanto en 6, pobre ganancia de peso en 2, síntomas extradigestivos o neurológicos en 2, y retraso del crecimiento en 1.

El tiempo en que el pH gástrico se mantuvo por debajo de 4 para cada lactante se muestra en la Tabla 1. La comparación de los valores entre la primera y la segunda pH-metría muestra una reducción significativa de la acidez gástrica, como se observa en la Tabla 2. En la Figura 1 se pueden observar las pH-metrías de cada paciente, tanto basales como post-OBA.

No se registraron eventos adversos en ningún lactante.

Tabla 1. Tiempo con pH gástrico menor a 4 en cada paciente.

Paciente	Basal		Post-OBA	
	Porcentaje	Horas	Porcentaje	Horas
1	46,94	11,27	0,75	0,18
2	52,44	12,59	0	0
3	10,97	2,63	0	0
4	31,81	7,63	0	0
5	53,31	12,8	0	0
6	52,84	12,68	2,23	0,53
7	43,03	10,33	0	0
8	29,24	7,02	0,07	0,01
9	63,21	15,17	0	0

Tabla 2. Media \pm desvío estándar del tiempo con pH menor a 4.

	Porcentaje	Horas
Basal	$42,64 \pm 16,03$	$10,24 \pm 3,85$
Post OBA	$0,34 \pm 0,75$	$0,75 \pm 0,18$

Test no paramétrico de Wilcoxon, $P < 0,01$

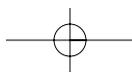
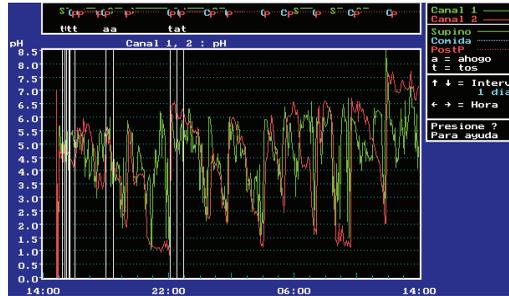
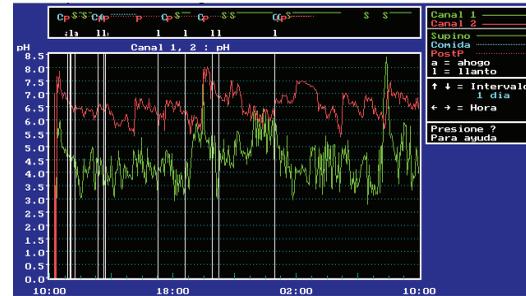


Figura 1. pHmetría de cada paciente Basal y Post-OBA.

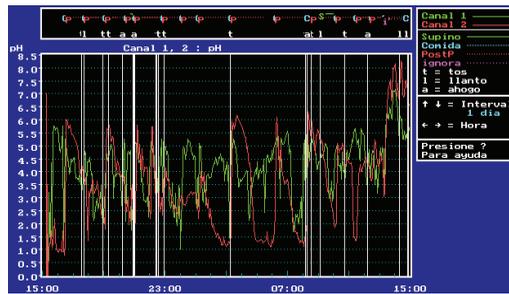
Paciente ALR (1)



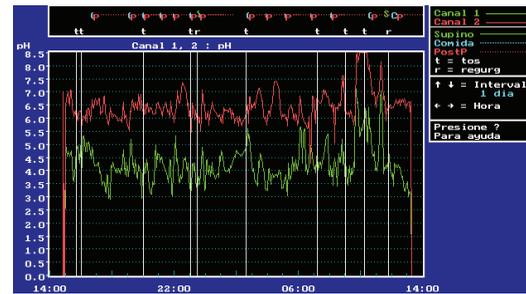
Paciente ALR (2)



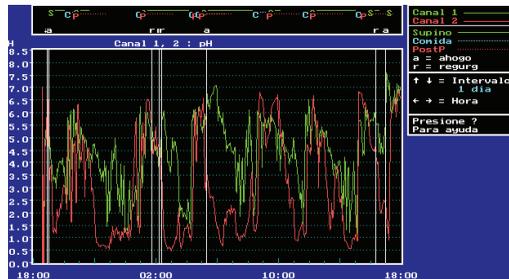
Paciente AM (1)



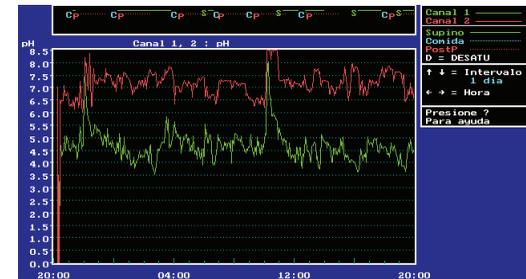
Paciente AM (2)



Paciente PDJM (1)



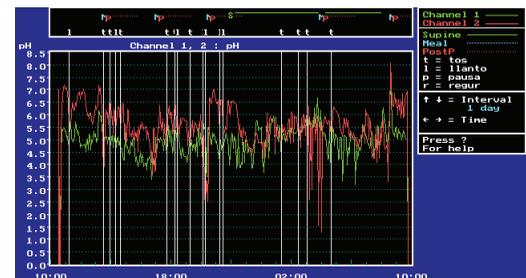
Paciente PDJM (2)



Paciente TSM (1)



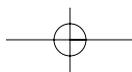
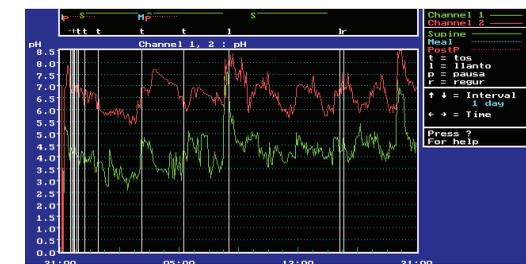
Paciente TSM (2)

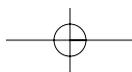


Paciente ABS (1)

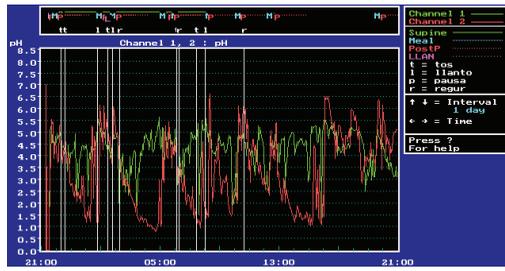


Paciente ABS (2)

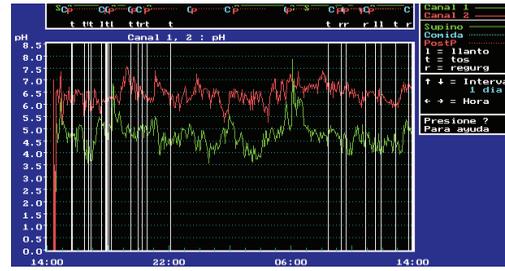




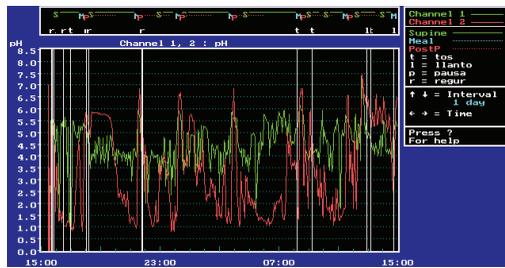
Paciente AM (1)



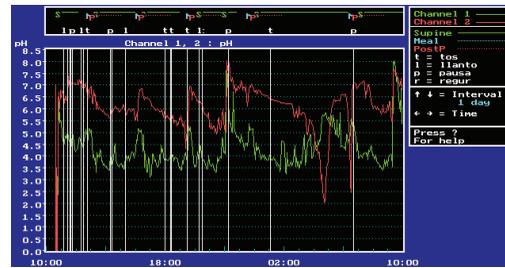
Paciente AM (2)



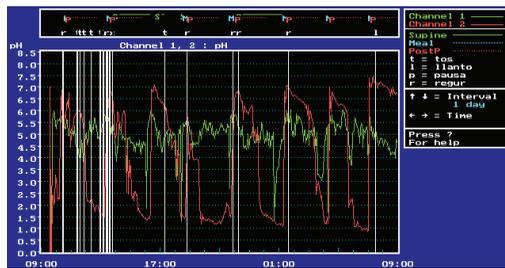
Paciente EE (1)



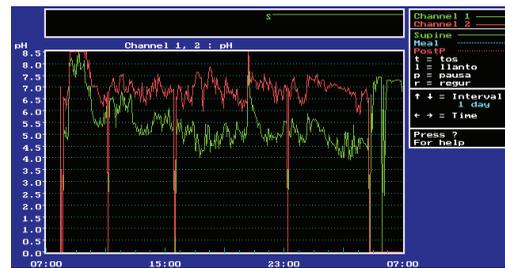
Paciente EE (2)



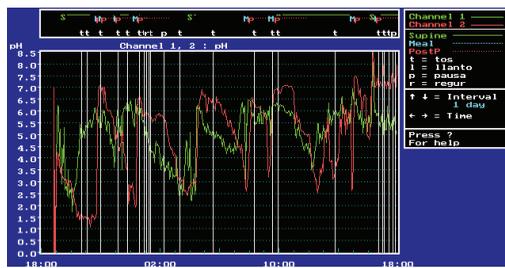
Paciente GJ (1)



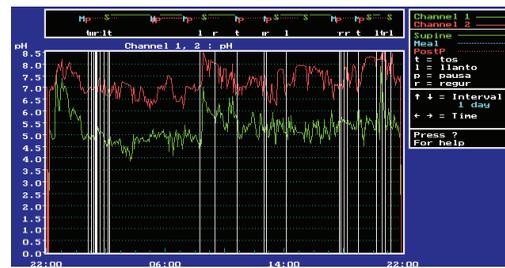
Paciente GJ (2)



Paciente KP (1)



Paciente KP (2)

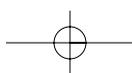


Discusión

El presente estudio evaluó la capacidad ácido-supresora de la asociación de omeprazol más bicarbonato de sodio en polvo para suspensión oral en lactantes con ERGE y mostró que una dosis de 1,5 mg/kg/día induce una supresión ácida intensa y significativa logrando un control eficaz y sostenido de la acidez gástrica durante las 24 hs.

Según el consenso de las sociedades europea y norteamericana de gastroenterología pediátrica,⁸ el tratamiento de los niños con ERGE se basa, como

en el adulto, en la eficaz supresión ácida gástrica para evitar así el daño mucoso esofágico. Para ello se han utilizado los IBPs como el omeprazol en cápsulas y/o comprimidos con las lógicas dificultades para su ingesta que se presentan en esta etapa de la vida. En nuestro país no se disponía de ninguna suspensión o jarabe de omeprazol. Es de sospechar que la trituración de comprimidos o del contenido de las cápsulas da lugar a la pérdida, al menos parcial, de la propiedad ácido-protectora de la cubierta entérica, haciendo incierta la cantidad



de omeprazol absorbible en el intestino. Esta nueva forma farmacéutica en polvo para suspensión oral, intenta facilitar su uso y su biodisponibilidad, así como dar una respuesta a un problema frecuente en la infancia.

La pérdida de la cubierta entérica secundaria a la trituración de los *pellets* podría ser una explicación al mayor requerimiento de dosificación del omeprazol en pediatría con respecto al adulto. Otros posibles factores que pueden afectar su biodisponibilidad son: el metabolismo aumentado de los IBPs entre el año de vida y la pubertad, el mayor *clearance* de los IBPs en los niños comparado con el de los adultos y la inmadurez de las células parietales en los primeros seis meses de vida.¹¹

Pese a que la dosis internacional sugerida de omeprazol en niños varía de 0,7 a 3,3 mg/kg/día, repartido en dos tomas diarias, un trabajo de Omari y col concluye que una dosis de 0,7 mg/kg/día es segura y muy efectiva para normalizar la acidez gástrica patológica,¹² la frecuencia de episodios de reflujo ácido y el tiempo total de exposición ácida esofágica en prematuros con ERGE. En todos los niños evaluados en el presente estudio se obtuvo una óptima inhibición gástrica a la dosis sugerida. Futuros estudios podrán determinar si una dosis aún inferior produce la misma inhibición.

El mayor e inmediato beneficio con una dosis menor radica en disminuir la cantidad de líquido para su preparación y en tener menor probabilidad de efectos no deseables como cefaleas, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas. Es por ello que la publicación de Omari y col ha despertado sumo interés en la comunidad internacional pediátrica con respecto a la dosificación en esta etapa de la vida. No hay hasta la fecha una respuesta comprobada a este planteo, pero existen estudios en curso.

La preparación tiene un sabor aceptable que ha permitido que todos los niños la tomen sin dificultades. No se debieron suspender tratamientos por este motivo, lo cual es muy importante para la continuidad del mismo por tiempo prolongado, tal como lo requieren estos pacientes. Tampoco se han observado aumento de los vómitos o presencia de arcadas o náuseas por la ingesta continuada de la suspensión.

El dolor a nivel esofágico se puede originar por la activación de nociceptores que se encuentran en su pared. Éstos pueden ser quimiorreceptores (responden a estímulos químicos o térmicos) o meca-

norreceptores (responden al estiramiento de la pared).¹³ En niños con ERGE que no responden a los IBPs es posible que sus síntomas se deban más a un estímulo de los mecanorreceptores por efecto del volumen refluído que al pH del mismo. Por lo tanto, persisten pese a la reducción de la exposición ácida. En trabajos en adultos se observó que el omeprazol redujo la frecuencia del reflujo ácido, pero no su volumen total, determinado por impedanciometría intraluminal.^{14,15}

La mayor limitación del presente estudio reside en el reducido tamaño muestral debido a la gran dificultad que implica la inclusión de lactantes en ensayos clínicos. Temas complejos como la seguridad y la eficacia de los IBPs para el tratamiento de la ERGE en la infancia requieren una evaluación sistemática de la resolución de los síntomas en grandes poblaciones.

Los resultados de este estudio demuestran que esta nueva combinación de omeprazol y bicarbonato de sodio en polvo induce una supresión ácida intensa y significativa en lactantes con ERGE, proveyendo un control eficaz y sostenido de la acidez gástrica. Estos resultados harían de OBA una buena opción terapéutica para la ERGE en la población pediátrica, con la ventaja de su uso en una forma farmacéutica más apropiada y aceptable para los niños.

Sostén financiero: El presente estudio fue financiado en su totalidad por Laboratorios Bagó SA.

Referencias

1. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakil N, Vandeplass Y. A global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-1295.
2. Gold BD, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Pediatr Drugs* 2002;4:673-685.
3. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. 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(Suppl 2):S1-S31.

4. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:569-572.
5. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:947-969.
6. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics 1991;88:834-840.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135:1383-1391.
8. Vandenplas Y, Rudolph C, Di Lorenzo C, Hassall E, Lip-tak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, and Wenzl T. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-547.
9. Ciofica R, Gadenstatter M, Klingler A, Lechner W, Riedl O, Schwab GP. Quality of life in GERD patients: medical treatment versus antireflux surgery. J Gastrointest Surg 2006;10:934-939.
10. Hassal E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P, for International Pediatric Omeprazole Study Group. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. J Pediatr 2000;137:800-807.
11. Chandramouli J, Beckwith C, Draper E. Oral proton pump inhibitors in children. University of Utah. AHFS Drug Information 2007.
12. Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson G. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:41-44.
13. Defilippi C. Hiperalgesia visceral esofágica. Gastr Latinoam 2005;16:117-119.
14. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. Gastroenterology 2001;120:1599-1606.
15. Tamhankar AP, Peters JH, Portale G, Hsieh CC, Hagen JA, Bremner CG, DeMeester TR. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multi-channel intraluminal impedance technology. J Gastrointest Surg 2004;8:890-897.