

# FARMACIA PROFESIONAL PROFESSIONAL PHARMACY

---

## Medicamentos disponibles en pediatría para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

*Paediatric drugs available for the treatment of the gastroesophageal  
reflux disease*

SIERRA JF, RUIZ MA, GALLARDO V.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,  
Universidad de Granada E-18071 Granada, Spain  
Dirección para correspondencia editorial:  
Visitación Gallardo Lara. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,  
Facultad de Farmacia, Universidad de Granada E- 18071, Granada  
Tel +34-958-243900 fax- 34-958-248958

Trabajo parcialmente expuesto en el VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica  
(SEFIG), Granada 9-13 de Febrero de 2003.

### RESUMEN

Se analiza la oferta del mercado farmacéutico español a la hora de cubrir el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en la población pediátrica. Para ello se realiza una revisión de las especialidades correspondientes a los grupos A03AF, A02BA y A02BC, a partir del catálogo de especialidades farmacéuticas del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, en la que se atendió a:

- Dosis indicada en el niño, en caso de ser un fármaco de uso pediátrico.
- Formas farmacéuticas en que se presentan estos fármacos.

A partir de esta revisión se establecen dos grupos:

El 44% de los fármacos implicados en el tratamiento de la ERGE no se dispone de estudios en la población pediátrica. El 33% de los AH<sub>2</sub> y el 40% de los IBP son utilizables en niños. Ningún IBP posee presentación correctamente diseñada para la población pediátrica.

Se llega a la conclusión, de que el mercado actual no dispone de medicamentos correctamente diseñados para pediatría en las terapias más efectivas en el tratamiento de la ERGE.

PALABRAS CLAVE: Dosis pediátrica. Forma farmacéutica.

### ABSTRACT

*On analyse the Spanish pharmaceutical market offer to cover the gastroesofagic reflux disease (GERD) therapy in paediatric population.*

*A review of the pharmaceutical specialities corresponding to the groups A03AF, A02BA, and A02BC from the Specialities Catalogue of the Pharmaceutical College General Council attending to: Paediatric dosage and Pharmaceutical form this drugs are present. In the 44 % drugs involved in GERD therapy specific paediatric studies aren't fit for use. The 33% of AH<sub>2</sub>, and 40% of IBP are usable in children. Any IBP has a correctly design presentation for paediatric population. On conclude that actual market hasn't correctly design medicines of the more effective therapies in the GERD treatment.*

KEY WORDS: Paediatric dose. Pharmaceutical form.

## INTRODUCCIÓN

Una vez tenemos el instrumento terapéutico que supone el fármaco, este debe ser utilizado del modo más racional posible y para que el acto terapéutico cubra las condiciones de racionalidad que se le deben exigir en la época actual, es preciso que toda decisión prescriptiva sea el resultado de un juicio que contemple<sup>1</sup>:

- que el fármaco *penetra* en el enfermo.
- que el fármaco llega al *lugar de acción*.
- que el fármaco ejerce el *efecto previsto*.
- que el efecto es terapéutico y *no tóxico*.

El acceso del fármaco al enfermo depende de la capacidad de éste para cumplir las órdenes prescriptivas, por una parte, y de las propiedades farmacéuticas del fármaco, es decir, la vía de administración y la formulación del preparado, por otra.

Respecto a la capacidad de cumplimiento de las órdenes prescriptivas, hay que hacer una distinción entre niño y adulto. El niño no sólo no está capacitado para hacerse responsable de su tratamiento, sino que, por diversos motivos<sup>2</sup> no va a colaborar a la hora de recibir el medicamento. Es el cuidador quien se responsabiliza del cumplimiento adecuado de la terapia y por lo tanto, es él quien debe presentar la capacidad para cumplir las órdenes prescriptivas. De hecho, la administración de medicamentos a niños requiere del cuidador el desarrollo de una serie de habilidades que responden a las características especiales del niño como enfermo.

A la hora de considerar las propiedades farmacéuticas del fármaco para su administración, teniendo en cuenta estas características del niño como enfermo, debemos atender no sólo al niño, sino al cuidador, pues el éxito de la terapia se va a relacionar con la aceptabilidad del medicamento para ambos.

Se ha comprobado que las dificultades a la hora de administrar la medicación por parte del cuidador se relacionan con un mayor abandono de la terapia<sup>3,4</sup>. Las mejores formas de dosificación para niños son las orales líquidas y, por tanto las que van a facilitar un mejor cumplimiento de la terapia.

Asímismo se demuestra que cuando la manipulación del medicamento es necesaria de manera previa a la administración aumenta el error en la misma<sup>2</sup>, ya que el cuidador no tiene por qué conocer las características específicas de cada

principio activo y cada forma farmacéutica, pudiendo cometer errores en su manipulación<sup>5</sup>.

Sobre esta base, y centrándonos en el tratamiento de una patología en concreto, el objetivo del presente estudio es analizar la oferta del mercado farmacéutico español a la hora de cubrir el tratamiento adecuado de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en la población pediátrica. Durante la realización de anteriores trabajos<sup>6</sup> se encontró que algunos pediatras tenían problemas a la hora encontrar especialidades comercializadas que permitieran tratar la ERGE en el niño.

El reflujo gastroesofágico es el paso de contenido gástrico al esófago, en ausencia de náuseas, vómitos o eructos. Es un fenómeno fisiológico que sucede principalmente después de las comidas, durante un breve periodo de tiempo, y suele deberse a las relajaciones espontáneas del esfínter esofágico inferior. En condiciones habituales no tiene consecuencias clínicas<sup>7</sup>. Es una entidad muy frecuente en edad pediátrica y de significación clínica variable, ya que se acepta la existencia de un reflujo fisiológico a todas las edades. Sin embargo, cuando la cantidad y/o duración del mismo supera la capacidad defensiva de la mucosa esofágica, este reflujo puede tener consecuencias desfavorables<sup>8</sup>. Considerado como una patología propia del desarrollo, su tendencia es a la curación, siendo su evolución favorable con gran frecuencia<sup>9</sup>.

El abordaje farmacológico de esta enfermedad contempla dos posibilidades<sup>7,10</sup>: *aumentar el tono del EEI* (esfínter esofágico inferior), para lo cual se utilizan fármacos con actividad procinética (A03AF), por una parte, y *disminuir la acidez del contenido gástrico*, para lo que se utilizan fármacos con actividad antsecretora (A02BA y A02BC) y antiácidos (A02AA). Estos últimos actúan de forma rápida, pero poco duradera, por lo que han sido desplazados en la práctica por los fármacos antsecretores.

De modo que el total de fármacos que constituyen el arsenal útil para el tratamiento de la ERGE son:

- A03AF: procinéticos: cinitaprida; cisaprida; cleboprida; domperidona; metoclopramida.
- A02BA: AH<sub>2</sub> (Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>): cimetidina; famotidina; nizatidina; ra-

nitidina; ranitidina bismuto citrato; roxatidina.

- A02BC: IBP (Inhibidores de la bomba de protones) lansoprazol; omeprazol; pantoprazol; rabeprazol; esomeprazol.

La práctica de algunos clínicos es ensayar  $AH_2$  o procinéticos en cuadros caracterizados por síntomas leves, con escasa o nula erosión de la mucosa, y reservar los IBP a los casos más graves y a los que no responde a la terapia anterior<sup>8,10,11</sup> Omeprazol es bien tolerado, efectivo y

seguro en el tratamiento de ERGE en niños, incluso en aquellos en los que la cirugía u otro tratamiento médico no fueron eficaces<sup>12</sup>. Lansoprazol ha demostrado también ser efectivo y seguro en el tratamiento del ERGE refractario a tratamiento con  $AH_2$  en niños a corto plazo<sup>13,14</sup>. Una práctica alternativa y muy generalizada es usar directamente este tipo de fármacos como tratamiento de elección cualquiera que sea la gravedad del cuadro. Los casos refractarios a los IBP se tratan con estos y cisaprida<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos por grupo farmacológico, recogidos en la tabla 1, fueron los siguientes:

- A03AF: el grupo está formado por un total de 5 fármacos, de los que se puede hacer la siguiente distribución por grupos de estudio (fig.1):
  - A.- Medicamentos utilizables en niños: 4
    - A.1.- Correctamente diseñados: 4
    - A.2.- Incorrectamente diseñados: 0
  - B.- Medicamentos no utilizables en niños: 1
    - B.1.- No estudiados: 0
    - B.2.- No utilizables: 1
- A02BA: el grupo está formado por un total de 6 fármacos, de los que se puede hacer la siguiente distribución por grupos de estudio (fig.2):

A.- Medicamentos utilizables en el niño: 2.

A.1.- Correctamente diseñados: 1.

A.2.- Incorrectamente diseñados: 1.

B.- Medicamentos no utilizables en niños: 4

B.1.- No estudiados: 4

B.2.- No utilizables: 0

- A02BC: el grupo está formado por un total de 5 fármacos, de los que se puede hacer la siguiente distribución por grupos de estudio (fig.3):

A.- Medicamentos utilizables en niños: 2.

A.1.- Correctamente diseñados: 0.

A.2.- Incorrectamente diseñados: 2.

B.- Medicamentos no utilizables en niños: 3.

B.1.- No estudiados: 3.

B.2.- No utilizables: 0.

TABLA I

	<i>Con experiencia en clínica pediátrica que valida su uso</i>	<i>Dosis pediátrica indicada en el tratamiento de la ERGE</i>	<i>Forma farmacéutica disponible</i>	<i>Medicamento correctamente diseñado para su uso pediátrico</i>
<i>Procinéticos</i>				
<b>cinitaprida</b>	No	-	-	-
<b>cisaprida</b>	Sí	0.6-0.8 mg/kg/día	Comprimidos: 5 mg, 10 mg y 20 mg Sobres: 10 mg Suspensión: 1 mg/ml	Sí
<b>cleboprida</b>	Sí	20 mcg/kg/día	Comprimidos: 0.5 mg Solución: 0.5 mg/ml Gotas: 62.5 mcg/ml	Sí
<b>domperidona</b>	Sí	Lactantes: 250 mcg/kg/día 1-3 años: 2.5 mg/8h, 30 mg/12h(rectal) 4-7 años: 5 mg/8h, 30 mg/8h(rectal) Adultos y mayores de 7 años: 10 mg/8h, 60 mg/6-8h(rectal)	Cápsulas: 10 mg Comprimidos: 10 mg Suspensión: 1mg/ml Supositorios: 30 mg (infantil), 60 mg (adulto)	Sí
<b>metoclopramida</b>	Sí	Menores de 1 año: 1 mg/12h 1-3 años: 1 mg/8-12h 3-5 años: 2 mg/8-12h 5-9 años: 2.5 mg/8h 9-14 años: 5 mg/8h	Comprimidos: 10 mg Solución: 1mg/ml, 2mg/ml Gotas: 2.6 mg/ml (26 gotas= 1ml) Ampollas: 5 mg/ml.	Sí
<i>Antagonistas de receptores H2</i>				
<b>cimetidina</b>	Sí. Su uso está contemplado sólo si es estrictamente necesario.	20-40 mg/kg/día	Sobres: 200mg. Comprimidos: 200 mg, 400 mg y 800 mg. Solución: 200 mg/ 5 ml. Ampollas: 200 mg/ 2 ml.	Sí
<b>famotidina</b>	No	-	-	-
<b>nizatidina</b>	No	-	-	-
<b>ranitidina</b>	Sí	2-4 mg/kg/día	-	No
<b>ranitidina, bismuto citrato</b>	No	-	-	-
<b>roxatidina</b>	No	-	-	-
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>				
<b>lansoprazol</b>	No	1.4 mg/kg/día	Cápsulas: 15 mg y 30 mg	No
<b>omeprazol</b>	Sí	0.7- 1.4 mg/kg/día	Cápsulas: 20 mg Vial: 4 mg/ml	No
<b>pantoprazol</b>	No	-	-	-
<b>rabeprazol</b>	No	-	-	-
<b>esomeprazol</b>	No	-	-	-

FIGURA I

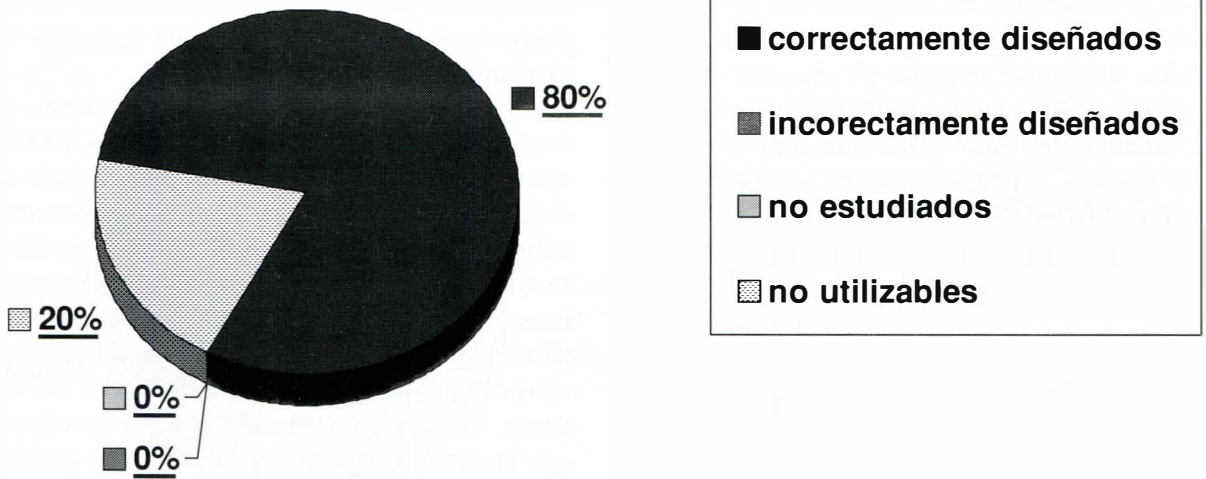


FIGURA II

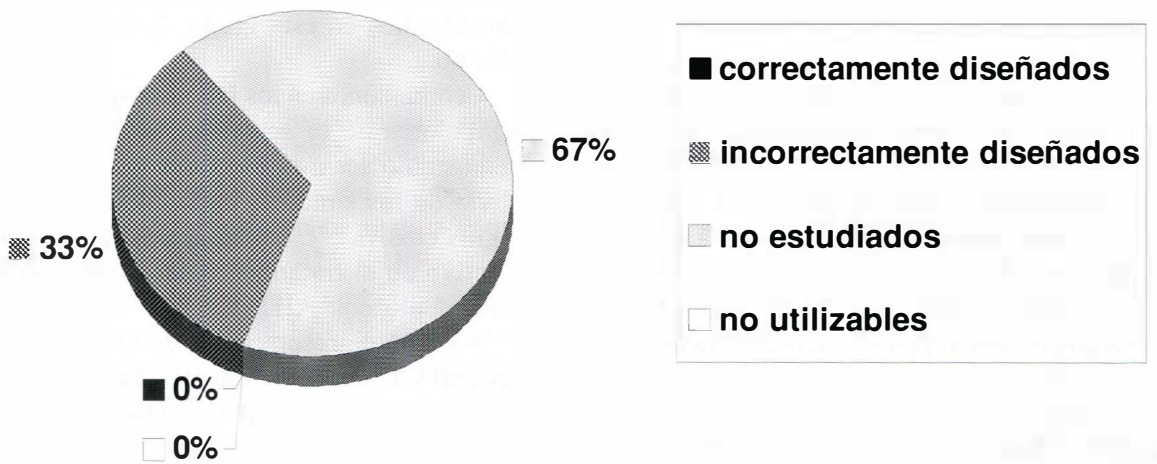


FIGURA III



La ERGE es probablemente la enfermedad péptica más común en los países occidentales, y el éxito del tratamiento farmacológico en los casos leves a moderados ha llegado a ser normal. El número de fármacos disponibles para su tratamiento es, como muestra el presente estudio, amplio, por lo que las consideraciones a la hora de instaurar un tratamiento van más allá de la pura eficacia. Coste, reacciones adversas e interacciones farmacológicas han llegado a ser, por tanto, importantes, especialmente en los pacientes más vulnerables, entre los que están los niños<sup>15</sup>.

El tratamiento con procinéticos en niños cuenta con medicamentos correctamente diseñados, tal como se muestra en la figura 1. En concreto, tras la consulta del Catálogo de Especialidades (10), de 5 fármacos, uno de ellos es no utilizable por haberse observado una mayor frecuencia de aparición de sus efectos adversos en la población pediátrica, la cinitaprida.

Un análisis bibliográfico más extenso muestra que la utilidad clínica de los procinéticos ha quedado limitada tras los problemas cardíacos detectados con el uso de cisaprida, hasta ahora fármaco de elección<sup>16-17</sup>. Flores y cols<sup>16</sup> recomiendan domperidona o metoclopramida indistintamente como opciones terapéuticas a la cisaprida en los casos que se ha considerado contraindicada, de menor eficacia pero mayor seguridad, sin embargo problemas neurológicos asociados al uso de metoclopramida en pediatría y geriatría hacen menos seguro su uso<sup>15, 17</sup>. En esta situación, como procinético de elección queda la domperidona, de mayor seguridad, aunque de menor efectividad. Su acción a nivel del esfínter esofágico inferior es menos potente que cisaprida o meto-

clopramida, por lo que su acción en el ERGE es moderada<sup>18</sup>.

Aún así podemos considerar cubiertas las necesidades de la población pediátrica de este grupo terapéutico en lo referente a formas farmacéuticas disponibles.

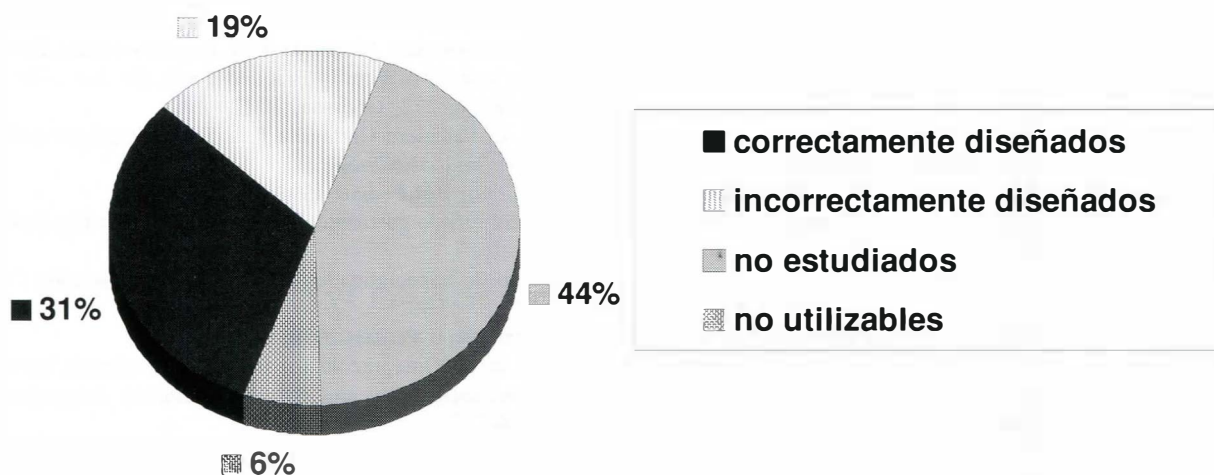
El tratamiento con AH<sub>2</sub> en niños cuenta con medicamentos correctamente diseñados, como se observa en la figura 2. De los 6 fármacos que encontramos en el grupo, 2 son utilizables en la población pediátrica. Uno de ellos, cimetidina, se encuentra comercializado en un medicamento correctamente diseñado para la población pediátrica. El otro, ranitidina, no dispone de presentación comercial correctamente diseñada. Sin embargo, la ranitidina demuestra ser más efectiva que la cimetidina, además de poseer un perfil de reacciones adversas menor<sup>11</sup>.

El tratamiento con IBP en niños no cuenta con medicamentos correctamente diseñados, como se observa en la figura 3. De los 5 fármacos que encontramos en este grupo, 2 son utilizables en el niño.

Centrándonos en los fármacos que actúan como inhibidores de la secreción ácida, los IBP han demostrado ser más efectivos que los AH<sub>2</sub> en el alivio de los síntomas de la ERGE y de la esofagitis erosiva<sup>17, 19</sup>. Omeprazol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de ERGE resistente a tratamiento con AH<sub>2</sub><sup>11, 19</sup>.

A modo de resumen, desde un punto de vista general y teniendo en cuenta que estos fármacos pueden utilizarse en monoterapia o combinados<sup>7, 8, 11, 17, 19</sup> podemos decir que el tratamiento farmacológico de la ERGE en el niño cuenta con una serie de fármacos que quedan así distribuidos (fig.4):

FIGURA IV



- Para el 44% de los fármacos implicados en el tratamiento de la ERGE no se dispone de estudios en la población pediátrica. Este 44% está formado en su totalidad por fármacos de los grupos AH<sub>2</sub> e IBP.
- Para el 31% de los fármacos implicados en el tratamiento de la ERGE se dispone de medicamentos correctamente diseñados para su aplicación a la población pediátrica. El 25% son fármacos procinéticos. El otro fármaco que se encuentra en presentación pediátrica, cimetidina, está prácticamente en desuso debido a su desfavorable perfil de reacciones adversas e interacciones.
- Hay un 19% de los fármacos implicados en el tratamiento de la ERGE que carece de formas correctamente diseñadas para la población pediátrica, aunque son utilizables en esta población. Este 19% lo constituyen fármacos antisecretores de los dos grupos estudiados, AH<sub>2</sub> e IBP, y son concretamente ranitidina, omeprazol y lansoprazol.

- El 33% de los AH<sub>2</sub> y el 40% de los IBP son utilizables en niños. Se dispone de un AH<sub>2</sub> correctamente diseñado, si bien es cierto que no es el de elección, que es la ranitidina, de la que no se dispone de medicamento correctamente diseñado para su uso en pediatría. En el caso de los IBP, aunque son el grupo más importante en el tratamiento actual de la ERGE, ninguno de ellos se ha desarrollado en una forma farmacéutica que permita su correcta aplicación a la población pediátrica. Sin embargo, el 100% de los procinéticos que son utilizables en niños se presenta en medicamentos correctamente diseñados para su uso en la población pediátrica.

### CONCLUSIONES

En el tratamiento de la ERGE en el niño, carecemos de formas adecuadas de administración de los fármacos de elección según los protocolos habituales: IBP y AH<sub>2</sub>.

**BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY**

1. Flórez J. La Farmacología: concepto y objetivos. In: Masson S.A.. Farmacología humana 3<sup>a</sup> edición. Madrid: Flórez J; 1997: 1-4.
2. Santos B, Guerrero MD. Administración de medicamentos, Díaz de Santos S.A., Madrid ,1994.
3. Ellerbeck E, Khallaf N, el Ansary K, Moursi S, Black R. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia, *Journal of tropical pediatrics* 1995; 41:103-108.
4. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. El ejercicio de la Atención Farmacéutica, McGraw- Hill. Interamericana, 2000.
5. Madlon Kay DJ, Mosch FS. Liquid medication dosing errors, *The journal of Family Practice* 2000; 49: 741- 744.
6. Sierra JF, V Gallardo, MA Ruiz, XIII Congreso Nacional Farmacéutico, 272, Granada, 2002.
7. Armisen Gil A, García Cores F, Esteve Sacristán M., Fouz López C, Panadero Carlavilla F.J., Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), *Panorama Actual Medicamento* 2002; 26(255):579-588.
8. Lozano MJ, Reflujo gastroesofágico. Protocolo diagnóstico-terapéutico. *Bol Pediatr* 1998; 38:182-189.
9. Espín B, Argüelles F, Ramírez F. Complicaciones poco frecuentes del reflujo gastroesofágico en el niño. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 361-363.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Colección Consejo, Madrid, 2002.
11. Sandhu BK, Sawczenko A. Gastroesophageal reflux in children. *Indian J Pediatr* 1999; 66:S52-5.
12. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvag A, Skold B, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *International Pediatric Omeprazole Study Group. J Pediatr* 2000; 137(6):800-7.
13. Franco MT, Salvia G, Terrin G, Spadaro R, De Rosa I, Iula VD, et al. Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in childhood *Dig Liver Dis* 2000; 32(8):660-6.
14. Faure C, Michaud L, Khan E, Popon M, Laurence M, Mougenson JF, et al. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2001; 15:1397.
15. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastroesophageal reflux disease: the role of drugs interactions. *Clin Pharmacokinetic* 2000; 39(4):295309.
16. Flores A, Rodríguez G, Valles R, Ramírez S. Cisaprida y arritmia cardíaca: estado actual. *An Med Asoc Med Hosp. ABC* 2001; 46(4):183-192.
17. Gold BD, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Paediatr Drugs* 2002; 4(10):673-85.
18. Flórez J, Espulgues JV. Farmacología de la motilidad del aparato digestivo. In: Masson S.A.. Farmacología humana 3<sup>a</sup> edición. Madrid: Flórez J;1997: 735-742.
19. Zimmermann A, Walters J, Katona B, Souney P, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid disorders in children. *Clinical therapeutics* 2001; 23:660-679.