

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos Valorados Críticamente

### El esomeprazol no mejora los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año

Molina Arias M<sup>1</sup>, Ortega Páez E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

**Palabras clave en inglés:** treatment; safety; esomeprazole; gastroesophageal reflux; proton pump inhibitors; clinical trial.

**Palabras clave en español:** terapéutica; seguridad; esomeprazol; reflujo gastroesofágico; inhibidores de la bomba de protones; ensayo clínico.

**Fecha de recepción:** 12 de octubre de 2012 • **Fecha de aceptación:** 22 de octubre de 2012

**Fecha de publicación del artículo:** 31 de octubre de 2012

Evid Pediatr.2012;8:78.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ortega Páez E. El esomeprazol no mejora los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año. Evid Pediatr. 2012;8:78.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:78>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

# El esomeprazol no mejora los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año

Molina Arias M<sup>1</sup>, Ortega Páez E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Referencia bibliográfica: Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:14-20.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el tratamiento con esomeprazol no disminuye la proporción de niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico que abandonan el tratamiento por empeoramiento de los síntomas. Es necesario mejorar los criterios diagnósticos de reflujo para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento.

**Comentario de los revisores:** el tratamiento con esomeprazol no influye en la evolución clínica de los lactantes con reflujo gastroesofágico. Estos resultados son esperables debido a los criterios de inclusión en el estudio, aunque probablemente serían diferentes si el tratamiento se limitase solo a niños con enfermedad péptica demostrada y sintomatología digestiva.

**Palabras clave:** terapéutica; seguridad; esomeprazol; reflujo gastroesofágico; inhibidores de la bomba de protones; ensayo clínico.

**Esomeprazole does not improve gastroesophageal reflux disease symptoms in children less than one year**

## Abstract

**Authors' conclusions:** esomeprazole treatment does not reduce the discontinuation rate owing to symptoms worsening in children with gastroesophageal reflux disease. Improved diagnostic criteria may help to identify reflux patients who may benefit from this treatment.

**Reviewers' commentary:** esomeprazole treatment does not influence the clinical outcome of infants with gastroesophageal reflux. These results are expected due to the inclusion criteria used in the study, but they probably would be different if treatment were limited only to children with proven peptic disease and gastrointestinal symptoms.

**Keywords:** treatment; safety; esomeprazole; gastroesophageal reflux; proton pump inhibitors; clinical trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad del esomeprazol para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en menores de 12 meses.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

**Emplazamiento:** 33 hospitales de EE. UU., Francia, Alemania y Polonia.

**Población de estudio:** menores de un año con reflujo gastroesofágico (RGE) sospechado por la clínica o comprobado endoscópicamente, o con diagnóstico realizado por los

investigadores basándose en datos clínicos y de exploraciones complementarias. Todos debían presentar al menos un síntoma de RGE como mínimo dos veces a la semana durante un periodo de cuatro semanas: vómitos, regurgitaciones, irritabilidad, manifestaciones respiratorias desencadenadas por la comida o dificultades para la alimentación. Se excluyeron los tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los siete días anteriores, o con otros tratamientos en las 24 horas previas, y los lactantes con otras enfermedades digestivas.

**Intervención:** todos recibieron tratamiento abierto inicial con esomeprazol oral con una dosis ajustada al peso corporal (2,5, 5 o 10 mg para los de 3-5 kg, los de más de 5-7,5 kg y los de más de 7,5-12 kg, respectivamente) durante dos semanas.

Tras esta fase, los que habían mejorado y los que no presentaban síntomas graves fueron aleatorizados para recibir una dosis similar de esomeprazol (GE) o un placebo de características físicas semejantes (GP) durante cuatro semanas. La aleatorización se realizó mediante asignación por bloques y se estratificó según el peso al inicio del estudio para asegurar una distribución similar en cada grupo de tratamiento.

**Medición del resultado:** la intensidad de los síntomas se valoró mediante las respuestas telefónicas de uno de los cuidadores a un cuestionario de RGE para lactantes validado previamente, que clasificó los síntomas de ERGE como ausentes, leves, moderados o graves. La variable resultado principal fue el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la interrupción del tratamiento debido al empeoramiento de los síntomas de reflujo. Variables secundarias fueron el tiempo hasta la interrupción por cualquier otra causa y la puntuación diaria de la gravedad de los síntomas. La seguridad y tolerancia del tratamiento se evaluó mediante el registro de los efectos adversos, de los resultados de hematimetría y bioquímica sérica y urinaria, y del examen físico. El análisis estadístico se realizó mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por peso de tratamiento, teniendo en cuenta los tiempos censurados.

**Resultados principales:** de los 98 pacientes seleccionados durante 16 meses, 95 comenzaron el estudio. Durante la fase inicial abandonaron 18 pacientes. Finalmente se aleatorizaron 80 (39 GE y 41 GP), abandonando posteriormente 27 (GE 10 y GP 17). No existieron diferencias significativas en la variable principal entre los dos grupos, con un porcentaje de interrupción del tratamiento del 38,5% en el GE, frente al 48,8% en el GP (*hazard ratio* [HR]: 0,69, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,35 a 1,35). Tampoco hubo diferencias en las puntuaciones de la escala de síntomas. Los abandonos del estudio por cualquier causa fueron mayores en el GP (41,5 frente a 25,6%), siendo la causa más frecuente la falta de respuesta terapéutica (17 en el GP y 8 en el GE). Solo cuatro niños (4,1%) presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, ninguno de ellos grave. El análisis *post hoc* mostró un efecto favorable del esomeprazol sobre la variable principal en el grupo de niños con RGE sintomático no comprobado (HR: 0,24; IC 95%: 0,08 a 0,75); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de ERGE comprobada.

**Conclusión:** el tratamiento con esomeprazol no disminuye la proporción de niños que interrumpen el tratamiento por empeoramiento de los síntomas. Es necesario mejorar los criterios diagnósticos de RGE para identificar los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento.

**Conflicto de intereses:** uno de los autores (MI) pertenece a Astra Zeneca (empresa que financia el estudio y proporciona el fármaco de intervención) y otro (HW) es consultor y recibe contribuciones económicas de la misma empresa.

**Fuente de financiación:** Astra Zeneca LP.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el RGE es una entidad frecuente diagnosticada en alrededor de un 15% de los lactantes<sup>1</sup>. Aunque cierto grado de reflujo es fisiológico en niños y adultos, en ocasiones produce síntomas importantes o da lugar a complicaciones, hablándose en estos casos de ERGE. La eficacia y seguridad de los IBP ha sido ampliamente demostrada en niños mayores de un año<sup>2,4</sup>, pero son escasos los estudios en menores de esta edad. A pesar de ello, el uso de los IBP en lactantes se ha multiplicado por 15 en los últimos años, sin que existan datos sobre su eficacia ni sobre su seguridad a largo plazo en este grupo de pacientes. Por estos motivos son necesarios ensayos de calidad en menores de un año para determinar la eficacia y la seguridad de los IBP para el tratamiento de la ERGE.

**Validez o rigor científico:** el estudio es de una calidad metodológica buena. La intervención realizada se describe con claridad y el método de aleatorización es correcto. Se realizó enmascaramiento y se analizaron los resultados por intención de tratar. Los dos grupos son similares al inicio del estudio, estratificándose la aleatorización para controlar el efecto del peso al inicio del estudio sobre el efecto del tratamiento. Como limitaciones del ensayo, el número de pérdidas es elevado: el 18,3% en la fase abierta de tratamiento, el 25% en el GE y el 41% en el GP en la fase de postaleatorización, diferencias no estadísticamente significativas\*, pero datos distintos a los considerados por los autores para el cálculo del tamaño muestral previo. Además, existe poca definición de los criterios clínicos de inclusión, que abarcan formas de presentación del RGE tanto digestivas como extradigestivas e, incluso, cuadros clínicos no específicos de la ERGE, como la irritabilidad o las dificultades de la alimentación. Todo lo anterior podría conllevar un sesgo hacia la nulidad y comprometer la validez interna del estudio. Por último, el diseño del estudio no permite determinar la seguridad del tratamiento a largo plazo.

**Importancia clínica:** abandonaron el tratamiento 20/41 pacientes que tomaban placebo (48%) y 15/39 de los que tomaban esomeprazol, diferencias no estadísticamente significativas, además en la mejoría de los pacientes en la primera fase abierta (82%) fue muy poco importante. El efecto favorable encontrado a favor del esomeprazol es *post hoc* (en subgrupos que previamente no se habían considerado) por lo que no tienen valor añadido para definir la utilidad de este tratamiento en lactantes con reflujo. El Comité Asesor de la Food and Drug Administration en el año 2011 (trabajo comentado con anterioridad en nuestra revista)<sup>5</sup> concluyó que no existen pruebas de la eficacia del tratamiento del RGE con IBP durante el primer año de vida, aunque tampoco existen datos preocupantes sobre su seguridad. Los autores recomiendan utilizar medidas

\*Datos calculados por los autores del comentario.

conservadoras de tratamiento y reservar los IBP para los casos documentados de ERGE con esofagitis, siempre por indicación de un especialista en Gastroenterología.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** a la vista de los resultados de este estudio, parece aconsejable mantener las recomendaciones actuales de emplear las medidas más conservadoras de tratamiento en lactantes menores de un año con RGE no complicado<sup>6</sup>. Los IBP, en general, y el esomeprazol, en particular, deben reservarse para aquellos pacientes de riesgo o con ERGE con complicaciones o síntomas derivados de una exposición ácida prolongada. Serían deseables estudios con criterios de inclusión más estrictos para definir las indicaciones de los IBP en el primer año de la vida, así como datos sobre su seguridad a largo plazo.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:925-35.
2. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr*. 2012;160:193-8.
3. Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Traxler B, Illueca M. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *JPGN*. 2008;46:524-33.
4. Tolia V, Gilger MA, Barker PN, Illueca M. Healing of erosive esophagitis and improvement of symptoms of gastroesophageal reflux disease after esomeprazole treatment in children 12 to 36 months old. *JPGN*. 2010;51:593-8.
5. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Triani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *JPGN*. 2012;54:8-14.
6. Ortega Páez E, Cuestas Montañés E. Reflujo gastroesofágico: los inhibidores de la bomba de protones no mejoran la sintomatología en lactantes. *Evid Pediatr*. 2012;8:39.