

*Goodman  
& Gilman*

LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA  
**TERAPÉUTICA**

DECIMOTERCERA EDICIÓN

**Editor en jefe**

**Laurence L. Brunton, PhD**

Professor of Pharmacology and Medicine  
School of Medicine, University of California, San Diego  
La Jolla, California

**Editores**

**Randa Hilal-Dandan, PhD**

Lecturer in Pharmacology  
School of Medicine, University of California, San Diego  
La Jolla, California

**Björn C. Knollmann, MD, PhD**

William Stokes Professor of Medicine and Pharmacology  
Director, Vanderbilt Center for Arrhythmia Research and Therapeutics  
Division of Clinical Pharmacology  
Vanderbilt University School of Medicine  
Nashville, Tennessee



MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES  
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO  
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

## Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Keith A. Sharkey y Wallace K. MacNaughton

### FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

- Célula parietal  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa
- Defensas gástricas contra el ácido

### INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

- Mecanismo de acción y farmacología
- Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)
- Usos terapéuticos y efectos adversos

### RECEPTORES ANTAGONISTAS $H_2$

- Mecanismo de acción y farmacología
- Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)
- Usos terapéuticos y efectos adversos

### TOLERANCIA Y REBOTE CON FÁRMACOS SUPRESORES DE ÁCIDO

### FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA DEFENSA DE LA MUCOSA

- Misoprostol
- Sucralfato
- Antiácidos
- Otros ácidos supresores y citoprotectores

### ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS ACIDOPÉPTICOS ESPECÍFICOS

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Úlcera péptica
- Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*
- Úlceras relacionadas con NSAID
- Úlceras relacionadas con el estrés
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Dispepsia funcional
- Trastornos esofágicos funcionales

El ácido gástrico y la pepsina en el estómago de forma normal no producen daño o síntomas de enfermedades acidopépticas debido a los mecanismos intrínsecos de defensa. El estómago está protegido por una serie de factores, denominados de manera colectiva "defensa de la mucosa", muchos de los cuales son estimulados por la generación local de prostaglandina (PG) y óxido nítrico (NO). Si estas defensas se rompen, puede formarse una úlcera gástrica o duodenal. El tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con el ácido se logran al disminuir la acidez gástrica y mejorar la defensa de la mucosa. La apreciación de que un agente infeccioso, *Helicobacter pylori*, desempeña un papel clave en la patogénesis de las enfermedades acidopépticas, revitalizó los enfoques para la prevención y el tratamiento de estos trastornos comunes.

Las barreras para el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago componen la defensa esofágica primaria. Si estas barreras protectoras fallan y se produce reflujo, es posible que se presente dispepsia o esofagitis erosiva. Las terapias están dirigidas a disminuir la acidez gástrica, mejorar el tono del esfínter esofágico inferior y estimular la motilidad esofágica (capítulo 50).

### Fisiología de la secreción gástrica

La secreción de ácido gástrico es un proceso complejo y continuo: el neuronal [acetilcolina (ACh), péptido liberador de gastrina (GRP)]; el paracrino (histamina); y el endocrino (gastrina) son factores que regulan la secreción de  $H^+$  por las células parietales (células secretoras de ácido) (figura 49-1). Sus receptores específicos ( $M_3$ ,  $BB_2$ ,  $H_2$  y  $CCK_2$ , respectivamente) están en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y en el fondo del estómago. Algunos de estos receptores también están presentes en las células tipo enterocromafín (ECL), donde regulan la liberación de histamina. El receptor  $H_2$  es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que activa la ruta  $G_s$ -adeniliciliclasa-AMP-PKA cíclica (véanse capítulos 3 y 39). La señal de ACh y gastrina a través de los GPCR que se unen a la vía  $G_q$ -PLC-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> en las células parietales; GRP usa la misma vía de señalización para activar la secreción de gastrina de las células G. En las células parietales, el AMP cíclico y las vías dependientes de Ca<sup>2+</sup> activan  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa (la bomba de protones), que intercambia  $H^+$  y  $K^+$  a través de la membrana celular parietal. Esta bomba genera el

mayor gradiente de iones conocido en los vertebrados, con un pH intracelular aproximado de 7.3 y un pH intracanalicular aproximado de 0.8.

Las estructuras más importantes para la estimulación de la secreción de ácido gástrico por el sistema nervioso central (CNS) son el núcleo motor dorsal del nervio vago, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Las fibras eferentes que se originan en los núcleos motores dorsales descienden al estómago a través del nervio vago y forman sinapsis con las células ganglionares del sistema nervioso entérico. La liberación de ACh a partir de fibras vagales posganglionares estimula de manera directa la secreción de ácido gástrico a través de los receptores muscarínicos  $M_3$  en la membrana basolateral de las células parietales. El CNS modula de forma predominante la actividad del sistema nervioso entérico a través de ACh, estimulando la secreción de ácido gástrico en respuesta a la vista, el olor, el sabor o la anticipación de los alimentos (la fase "cefálica" de la secreción ácida). La ACh también afecta de manera indirecta a las células parietales al aumentar la liberación de histamina de las células ECL en el fondo del estómago y de la gastrina de las células G en el antro gástrico.

Las células ECL, fuente de histamina gástrica, por lo general tienen una estrecha relación con las células parietales. La histamina actúa como un mediador paracrino, que se difunde desde su sitio de liberación a las células parietales cercanas, donde activa los receptores  $H_2$  para estimular la secreción de ácido gástrico.

La gastrina, producida por las células antrales G, es el inductor más potente de la secreción ácida. Múltiples vías estimulan la liberación de gastrina, incluida la activación del CNS, la distensión local y los componentes químicos de los contenidos gástricos. Además de liberar ACh, algunas fibras vagales en el estómago también liberan GRP (un péptido de 27 aminoácidos); GRP activa el receptor de bombesina  $BB_2$  en las células G, activando la vía  $G_q$ -PLC-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> y provocando la secreción de gastrina, la cual estimula la secreción ácida de forma indirecta al inducir la liberación de histamina por las células ECL; un efecto directo sobre las células parietales también juega un papel menor.

La somatostatina, producida por las células D antrales, inhibe la secreción de ácido gástrico. La acidificación del pH luminal gástrico a menos de 3 estimula la liberación de somatostatina, que a su vez suprime la liberación de gastrina en un ciclo de retroalimentación negativa. Las células productoras de somatostatina disminuyen en los pacientes con infección por *H. pylori*, y la consiguiente reducción del efecto inhibitorio de la somatostatina puede contribuir al exceso de producción de gastrina.

<b>ACH:</b> ( <i>acetylcholine</i> ) Acetilcolina
<b>ATPase:</b> ( <i>adenosine triphosphatase</i> ) ATPasa o trifosfatasa de adenosina
<b>cAMP:</b> ( <i>cyclic adenosine monophosphate</i> ) Monofosfato de adenosina cíclico
<b>CCK:</b> ( <i>cholecystokinin</i> ) Colecistocinina
<b>CNS:</b> ( <i>central nervous system</i> ) Sistema nervioso central
<b>CYP:</b> ( <i>cytochrome P450</i> ) Citocromo P450
<b>DU:</b> ( <i>duodenal ulcer</i> ) Úlcera duodenal
<b>ECG:</b> ( <i>electrocardiogram</i> ) Electrocardiograma
<b>ECL:</b> ( <i>enterochromaffin-like cell</i> ) Célula tipo enterocromafín
<b>ENS:</b> ( <i>enteric nervous system</i> ) Sistema nervioso entérico
<b>GERD:</b> ( <i>gastroesophageal reflux disease</i> ) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
<b>GI:</b> ( <i>gastrointestinal</i> ) Gastrointestinal
<b>GPCR:</b> ( <i>G protein-coupled receptor</i> ) Receptor acoplado a proteína G
<b>GRP:</b> ( <i>gastrin-releasing peptide</i> ) Péptido liberador de gastrina
<b>GU:</b> ( <i>gastric ulcer</i> ) Úlcera gástrica
<b>H<sup>+</sup>:</b> ( <i>hydrogen</i> ) Hidrógeno
<b>HIST:</b> ( <i>histamine</i> ) Histamina
<b>IP<sub>3</sub>:</b> ( <i>inositol 1,4,5-trisphosphate</i> ) 1,4,5-trisfosfato de inositol
<b>K<sup>+</sup>:</b> ( <i>potassium</i> ) Potasio
<b>NO:</b> ( <i>nitric oxide</i> ) Óxido nítrico
<b>NSAID:</b> ( <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i> ) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
<b>OTC:</b> ( <i>over the counter</i> ) Medicamento sin receta
<b>PG:</b> ( <i>prostaglandin</i> ) Prostaglandina
<b>PK:</b> ( <i>protein kinase</i> ) Proteína cinasa
<b>PLC:</b> ( <i>phospholipase C</i> ) Fosfolipasa C
<b>PPI:</b> ( <i>proton pump inhibitor</i> ) Inhibidor de la bomba de protones
<b>SST:</b> ( <i>somatostatin</i> ) Somatostatina
<b>t<sub>1/2</sub>:</b> ( <i>half-life</i> ) Vida media

### Célula parietal H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa

H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa es la enzima responsable de secretar protones en la luz de la glándula gástrica (Shin *et al.*, 2009). Es una proteína heterodimérica compuesta por dos subunidades que son productos de dos genes. El gen *ATP4A* codifica la subunidad  $\alpha$  que contiene los sitios catalíticos de la enzima y forma el poro de la membrana, y el *ATP4B* codifica la subunidad  $\beta$  de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa, que contiene un dominio citoplasmático N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio extracelular altamente glucosilado. Los iones de hidronio se unen a tres sitios activos presentes en la subunidad  $\alpha$ , y la secreción implica un cambio conformacional que permite el movimiento de protones. Este movimiento se equilibra con el transporte de K<sup>+</sup>. La estequiometría de transporte depende del pH, variando entre dos H<sup>+</sup> y dos K<sup>+</sup> por molécula de ATP a cada uno de ellos bajo condiciones más ácidas. La inhibición de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa (o bomba de protones) es el pilar de la farmacoterapia moderna para los trastornos relacionados con el ácido.

### Defensas gástricas contra el ácido

La concentración de forma muy alta de H<sup>+</sup> en la luz gástrica requiere mecanismos de defensa robustos para proteger el esófago, el estómago y el intestino delgado proximal (Wallace, 2008). La defensa esofágica primaria es la unión gastroesofágica (el esfínter esofágico inferior en asociación con el diafragma y el ángulo de His) que evita el reflujo del contenido gástrico ácido hacia el esófago. El estómago se protege del daño por ácido mediante una serie de mecanismos que requieren un flujo de sangre adecuado en la mucosa. Una defensa clave es la secreción de una capa mucosa que ayuda a proteger las células epiteliales gástricas al atrapar el bicarbonato secretado en la superficie celular. El moco gástrico es soluble cuando se secreta, pero de manera rápida forma un gel insoluble que recubre la superficie de la mucosa del estómago, ralentiza la difusión de iones y evita el daño de la mucosa por macromoléculas como la pepsina. La producción de moco es estimulada por PGE<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>, que también inhiben de forma directa la secreción de ácido gástrico por las células parietales. Por tanto, los fármacos que inhiben la formación de PG (p. ej., NSAID, etanol) disminuyen la secreción de moco y predisponen al desarrollo de la enfermedad acidopéptica. La parte proximal del duodeno está protegida del ácido gástrico mediante la producción de bicarbonato, principalmente de las glándulas de Brunner de la mucosa.

La figura 49-1 describe la base racional y farmacológica para la terapia de la enfermedad acidopéptica. Los PPI se usan con mayor frecuencia, seguidos por los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina.

### Inhibidores de la bomba de protones

Los supresores más potentes de la secreción de ácido gástrico son inhibidores de la bomba de protones o H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa gástrica (figura 49-2). Estos fármacos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulado) en un 80-95% (Shin y Sachs, 2008).

### Mecanismo de acción y farmacología

Seis PPI están disponibles para uso clínico: *omeprazol* y su S- isómero, *esomeprazol*, *lansoprazol* y su R-enantiómero, *dexlansoprazol*, *rabeprazol* y *pantoprazol*. Todos los PPI tienen una eficacia equivalente a dosis comparables.

Los inhibidores de la bomba de protones son profármacos que requieren activación en un ambiente ácido. Después de la absorción en la circulación sistémica, el profármaco se difunde en las células parietales del estómago y se acumula en los canalículos secretorios ácidos. Aquí, se activa mediante la formación catalizada por protones de una sulfenamida tetracíclica (véase figura 49-2), atrapando el fármaco de modo que no se difunda de nuevo a través de la membrana canalicular. La forma activada se une a través del enlace covalente con grupos sulfhidrilo de cisteínas en la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa, inactivando irreversiblemente la molécula de la bomba. La secreción ácida se reanuda sólo después que las nuevas moléculas de la bomba se sintetizan e insertan en la membrana luminal, proporcionando una supresión prolongada (hasta 24-48 h) de la secreción ácida, a pesar de la t<sub>1/2</sub> mucho más corta del plasma de los compuestos iniciales, aproximadamente 0.5-3 h. Debido a que bloquean el paso final en la producción de ácido, los PPI suprimen de manera efectiva la producción de ácido estimulado, independientemente del estímulo fisiológico, así como de la producción de ácido basal.

La cantidad de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa aumenta después del ayuno; por tanto, los PPI deben administrarse antes de la primera comida del día. En la mayoría de los individuos, la dosificación una vez al día es suficiente para lograr un nivel eficaz de inhibición de los ácidos, y una segunda dosis, que en ocasiones es necesaria, puede administrarse antes de la cena. La hipersecreción ácida de rebote ocurre después de un tratamiento prolongado con PPI, y los estudios clínicos sugieren que el rebote después de interrumpir el tratamiento puede provocar síntomas tales como dispepsia.

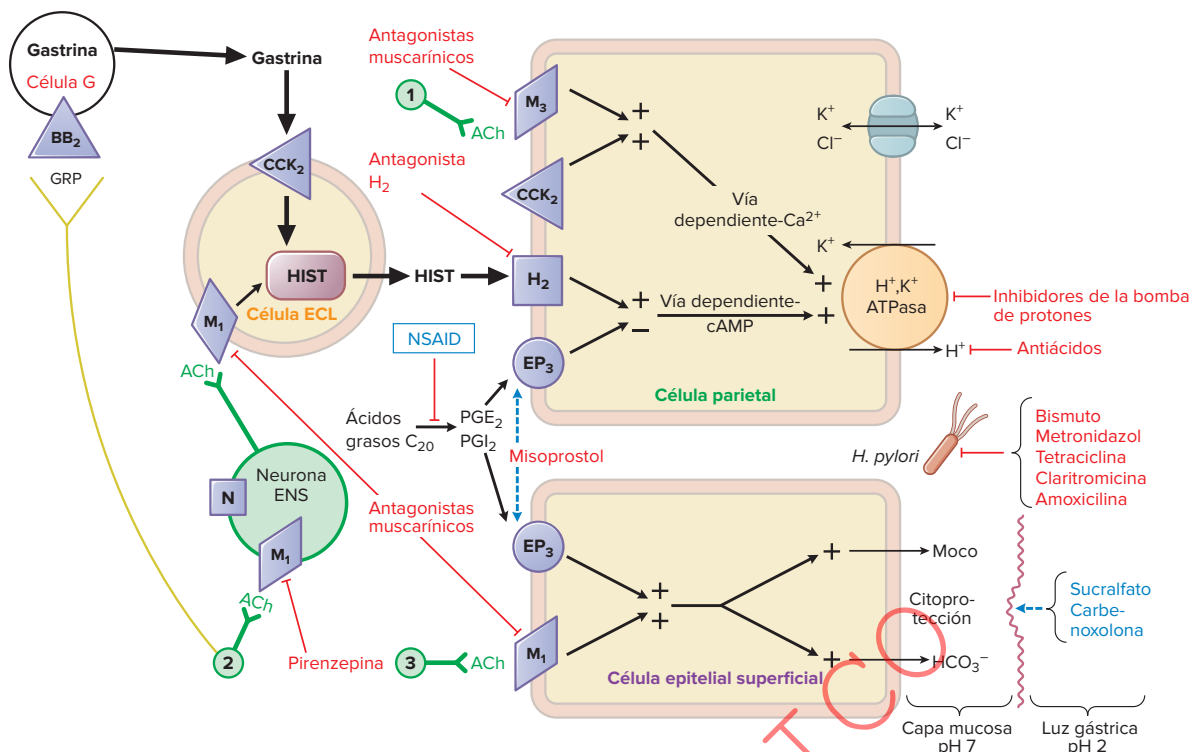
Para evitar la degradación de los PPI por ácido en la luz gástrica y mejorar la biodisponibilidad oral, las formas de dosificación oral se suministran en diferentes formulaciones:

- Gránulos con recubrimiento entérico dentro de cápsulas de gelatina (*omeprazol*, *dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *lansoprazol*, *rabeprazol*).
- Tabletas de liberación retardada (formulaciones de *omeprazol*).
- Cápsulas de liberación retardada (*dexlansoprazol*, formulaciones de *esomeprazol*).
- Paquetes de suspensión oral de liberación retardada (*esomeprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol*).
- Microgránulos con recubrimiento entérico en tabletas que se desintegran por vía oral (*lansoprazol*).
- Tabletas con recubrimiento entérico (*pantoprazol*, *rabeprazol* y *omeprazol*).
- *Omeprazol* en polvo combinado con bicarbonato de sodio (cápsulas y suspensión oral).

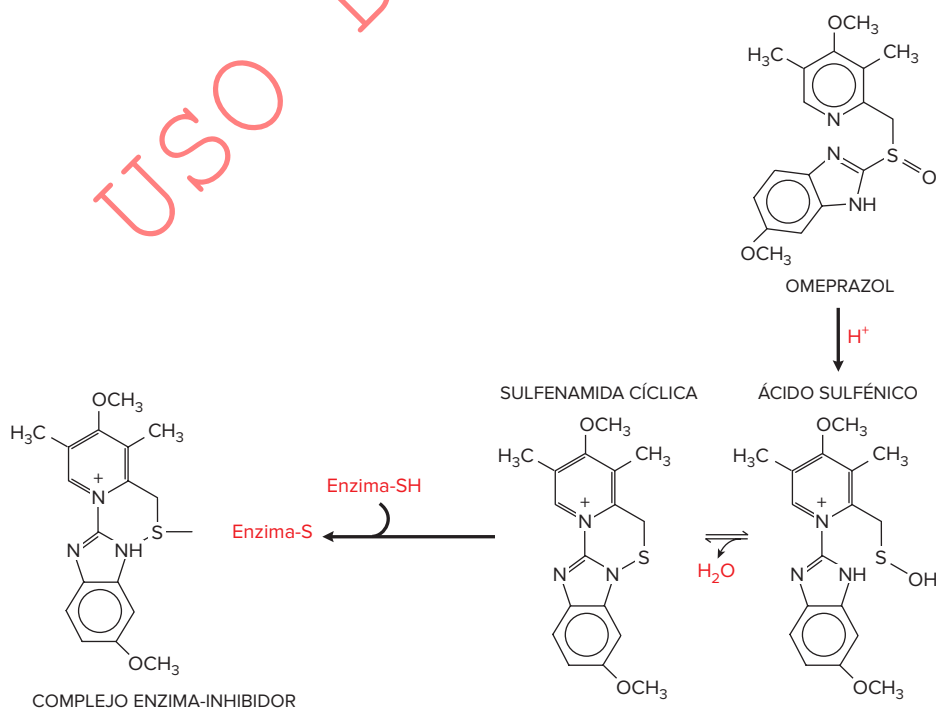
Las tabletas de liberación retardada y con recubrimiento entérico se disuelven sólo a pH alcalino, mientras que la mezcla de *omeprazol* con bicarbonato de sodio simplemente neutraliza el ácido del estómago; ambas estrategias mejoran sustancialmente la biodisponibilidad oral de estos medicamentos lábiles a los ácidos. Los pacientes para quienes la vía de administración oral no está disponible se pueden tratar por vía parenteral con *esomeprazol sódico* o *pantoprazol*.

### Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)

Debido a que se requiere un pH ácido en el canaliculo ácido parietal para la activación del fármaco y los alimentos estimulan la producción de ácido, estos fármacos se deben administrar aproximadamente 30 minutos antes de las comidas. La administración concurrente de alimentos puede reducir un poco la velocidad de absorción de los PPI, pero este efecto no se considera clínicamente significativo. Una vez en el intestino delgado, los PPI se absorben rápido, se unen a proteínas y se metabolizan de for-



**Figura 49-1** La visión del farmacólogo de la secreción gástrica y su regulación: la base para el tratamiento de los trastornos acidopépticos. Se muestran las interacciones entre la entrada neural y una variedad de células enteroendocrinas: una célula ECL que secreta histamina, una célula ganglionar del ENS, una célula G que secreta gastrina, una célula parietal que secreta ácido y una célula epitelial superficial que secreta moco y bicarbonato. Las vías fisiológicas, que se muestran en negro sólido, pueden ser estimulantes (+) o inhibitorias (-). 1 y 3 indican posibles entradas de fibras colinérgicas posganglionares; 2 muestra la entrada neural del nervio vago. Los agonistas fisiológicos y sus respectivos receptores de membrana incluyen ACh y sus receptores muscarínicos (M) y nicotínicos (N); GRP y su receptor, el receptor de bombesina BB<sub>2</sub>; gastrina y su receptor, el CCK<sub>2</sub>; HIST y el receptor H<sub>2</sub>; y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y el receptor EP<sub>3</sub>. Una línea roja con una barra T indica sitios de antagonismo farmacológico. Una flecha discontinua azul claro indica una acción farmacológica que imita o mejora una vía fisiológica. Se muestran en rojo los medicamentos utilizados para tratar los trastornos acidopépticos. Los NSAID pueden inducir úlceras a través de la inhibición de la ciclooxigenasa. No se muestra una vía fisiológica que reduzca la secreción de ácido: una célula D que secreta SST, que inhibe la liberación de gastrina por las células G.



**Figura 49-2** Activación de un PPI desde su formulario de prófarma. El omeprazol se convierte en una sulfenamida en los canalículos secretores de ácido de las células parietales. La sulfenamida interactúa a través de enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo en la bomba de protones, inhibiendo de manera irreversible su actividad. El lansoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol en todas las conversiones.

ma amplia por CYP hepáticos, de manera particular CYP2C19 y CYP3A4. Los asiáticos son más propensos que los caucásicos o afroamericanos a tener el genotipo CYP2C19 que se correlaciona con el metabolismo lento de los PPI (23 vs. 3%, respectivamente), lo que puede contribuir a una mayor eficacia o toxicidad en este grupo étnico (Camilleri, 2012).

Debido a que no todas las bombas y todas las células parietales están activas de manera simultánea, la supresión máxima de la secreción de ácido requiere varias dosis de los PPI. Por ejemplo, puede tomar de 2 a 5 días de terapia con una dosis de una vez al día para lograr la inhibición de alrededor del 70% de las bombas de protones que se observa en estado estacionario. Una dosificación inicial más frecuente (p. ej., dos veces al día) reducirá el tiempo para lograr la inhibición total, pero no se ha demostrado que mejore los resultados en el paciente. La inhibición resultante de la bomba de protones es irreversible; por tanto, la secreción de ácido se suprime durante 24-48 h, o más, hasta que se sinteticen nuevas bombas de protones y se incorporen en la membrana luminal de las células parietales. La insuficiencia renal crónica no conduce a la acumulación de fármacos con la dosificación de PPI una vez al día. La enfermedad hepática reduce sustancialmente el aclaramiento de esomeprazol y lansoprazol. Por tanto, en los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una reducción de la dosis para esomeprazol y lansoprazol.

### Usos terapéuticos y efectos adversos

Los PPI recetados se usan principalmente para promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y para tratar la GERD, incluida la esofagitis erosiva, que es complicada o no responde al tratamiento con antagonistas del receptor H<sub>2</sub>. También se usan junto con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los PPI también son el pilar principal en el tratamiento de afecciones hipersecretoras patológicas, incluido el síndrome de Zollinger-Ellison. El lansoprazol, el pantoprazol y el esomeprazol están aprobados para el tratamiento y prevención de la recurrencia de úlceras gástricas asociadas a NSAID en pacientes que continúan con el uso de NSAID. No está claro si los PPI afectan la susceptibilidad al daño y hemorragia inducidos por NSAID en el intestino delgado y grueso. Todos los PPI están aprobados para reducir el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal asociada a las infecciones por *H. pylori*. El omeprazol, el esomeprazol y el lansoprazol de venta sin receta están aprobados para el autotratamiento del reflujo ácido. Las aplicaciones terapéuticas de los PPI se discuten con más detalle en la sección "Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos".

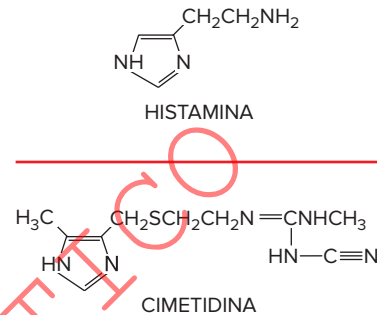
Los PPI de forma general causan pocos efectos adversos y tienen un excelente historial de seguridad (Chen *et al.*, 2012; Reimer, 2013). Los efectos secundarios más comunes son náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. También se han reportado miopatía subaguda, artralgias, dolores de cabeza, nefritis intersticial y erupciones en la piel. Los PPI son metabolizados por los CYP hepáticos y, por tanto, pueden interferir con la eliminación de otros medicamentos eliminados por esta vía. Se ha observado que los PPI interactúan con warfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y rabeprazol); diazepam (esomeprazol y omeprazol); y ciclosporina (omeprazol y rabeprazol). Entre los PPI, sólo el omeprazol inhibe el CYP2C19 (disminuyendo así el aclaramiento de disulfiram, fenitoína y otros fármacos) e induce la expresión de CYP1A2 (lo que aumenta el aclaramiento de la imipramina, varios fármacos antipsicóticos, tacrina y teofilina). Existe cierta evidencia de que los PPI pueden inhibir la conversión de clopidogrel (a nivel de CYP2C19) a la forma anticoagulante activa, pero esto es controvertido (Huang *et al.*, 2012). El pantoprazol tiene menos probabilidades de dar lugar a esta interacción; el uso concomitante de clopidogrel e PPI (principalmente pantoprazol) reduce de manera significativa la hemorragia GI sin aumentar los eventos cardíacos adversos (capítulo 32). Otra interacción farmacológica es entre el metotrexato y la terapia con PPI porque los PPI pueden inhibir de forma competitiva la eliminación del metotrexato y, por tanto, aumentar los niveles de metotrexato.

El tratamiento crónico con omeprazol disminuye la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, pero la relevancia clínica de este efecto no está clara. La pérdida de acidez gástrica también puede afectar la biodisponibilidad de medicamentos como ketoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro. Se ha informado que el uso crónico de PPI se asocia con un mayor riesgo de fractura ósea y con mayor susceptibilidad a ciertas infecciones (p. ej., neumonía adquirida en el hospital, *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad, peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis). La hipergastrinemia es más frecuente y más severa con los PPI que con los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y se asocia con hiperplasia ECL, poliposis de glándulas fúndicas y gastritis atrófica. Esta hipergastrinemia puede predisponer a la hipersecreción de rebote de ácido gástrico al interrumpir el tratamiento y también puede promover el crecimiento de tumores GI, aunque el riesgo parece muy bajo (Song *et al.*, 2014). Se han realizado asociaciones recientes entre el uso de PPI a largo plazo y el au-

mento del riesgo de enfermedad renal crónica y demencia. Estos estudios aún no cuentan con el respaldo de ensayos prospectivos bien controlados y la evidencia de estos efectos adversos significativos sigue siendo muy limitada (Freedberg *et al.*, 2017). Se ha observado que los PPI interactúan con los receptores antagonistas H<sub>2</sub>.

### Receptores antagonistas H<sub>2</sub>

La llegada de antagonistas selectivos del receptor H<sub>2</sub> de histamina fue un nuevo punto de partida, en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica. Antes de la disponibilidad de los antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, el estándar de cuidado era la neutralización del ácido en la luz del estómago, por lo general con resultados inadecuados. La larga historia de seguridad y eficacia con los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> permitió su disponibilidad sin receta médica. Cada vez más, sin embargo, los PPI están reemplazando a los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> en la práctica clínica.



### Mecanismo de acción y farmacología

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> inhiben la producción de ácido mediante la reversibilidad de la histamina para unirse a los receptores H<sub>2</sub> en la membrana basolateral de las células parietales (Black, 1993). Cuatro diferentes antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, que difieren principalmente en su farmacocinética y propensión a causar interacciones medicamentosas, están disponibles en Estados Unidos: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. Estos medicamentos son menos potentes que los PPI, pero aún así suprimen la secreción de ácido gástrico en 24 horas en un 70% de forma aproximada. La supresión de la secreción de ácido basal y nocturno es de un 70% de manera aproximada; debido a que la supresión de la secreción ácida nocturna es importante en la curación de las úlceras duodenales, la administración nocturna de un antagonista del receptor H<sub>2</sub> es la terapia adecuada en la mayoría de los casos. Existen pocas pruebas del uso de antagonistas del receptor H<sub>2</sub> para el tratamiento de las úlceras sangrantes, y ya no se recomiendan para este propósito. Los cuatro antagonistas del receptor H<sub>2</sub> están disponibles como formulaciones de ventas libres y prescritas para la administración oral. Las preparaciones intravenosas e intramusculares de cimetidina, ranitidina y famotidina también están disponibles para su uso en enfermos críticos (tabla 49-1).

### Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> se absorben rápido después de la administración oral, con concentraciones séricas máximas en 1-3 h. La absorción puede mejorarse con la comida o disminuirse con antiácidos, pero estos efectos pueden que no sean importantes desde el punto de vista clínico. Los niveles terapéuticos se alcanzan de forma rápida después de

TABLA 49-1 ■ Dosis intravenosa de los receptores antagonistas H<sub>2</sub>

	CIMETIDINA	RANITIDINA	FAMOTIDINA
Bolo intermitente	300 mg cada 6-8 h	50 mg cada 6-8 h	20 mg cada 12 h
Infusión continua	37.5-100 mg/h	6.25-12.5 mg/h	1.7-2.1 mg/h

la administración intravenosa y se mantienen durante 4-5 h (*cimetidina*), 6-8 h (*ranitidina*) o 10-12 h (*famotidina*). Los valores de la  $t_{1/2}$  de estos agentes después de la administración oral en adultos varían de 1 a 3.5 h; el aclaramiento de cimetidina es más rápido en los niños, reduciendo su  $t_{1/2}$  en 30% de manera aproximada. Sólo una pequeña fracción de estos medicamentos está unida a proteínas. Los riñones excretan estos fármacos y sus metabolitos por filtración y secreción tubular renal, y es importante reducir las dosis de los medicamentos en pacientes con una depuración de creatinina disminuida. Ni la hemodiálisis, ni la diálisis peritoneal eliminan cantidades significativas de estos medicamentos. El metabolismo hepático representa una pequeña fracción del aclaramiento (desde <10 hasta -35%), pero la enfermedad hepática de forma general no es una indicación para ajustar la dosis.

### Usos terapéuticos y efectos adversos

Las principales indicaciones terapéuticas para los antagonistas de los receptores  $H_2$  son promover la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales, tratar la GERD no complicada y prevenir la aparición de úlceras por estrés. Para obtener más información acerca de las aplicaciones terapéuticas de los antagonistas del receptor  $H_2$ , véase "Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos".

Los antagonistas de los receptores  $H_2$  en general son bien tolerados, con una incidencia baja (<3%) de efectos adversos (Sabesin, 1993). Los efectos secundarios son menores e incluyen diarrea, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento. Los efectos secundarios menos comunes incluyen aquellos que afectan el CNS (confusión, delirio, alucinaciones, dificultad para hablar y dolores de cabeza), que ocurren con la administración intravenosa de los medicamentos o en sujetos de edad avanzada. Varios informes han asociado a los antagonistas del receptor  $H_2$  con diversos trastornos sanguíneos, incluida la trombocitopenia. Los antagonistas del receptor  $H_2$  atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque no se ha asociado ningún riesgo teratogénico importante con estos agentes, se debe tener precaución cuando se usan durante el embarazo.

Todos los agentes que inhiben la secreción de ácido gástrico pueden alterar la velocidad de absorción y la posterior biodisponibilidad de los antagonistas del receptor  $H_2$  (véase sección "Antiácidos"). Las interacciones medicamentosas con los antagonistas del receptor  $H_2$  se producen principalmente con cimetidina, y su uso ha disminuido de forma marcada. La cimetidina inhibe los CYP (p. ej., CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6) y por tanto puede aumentar los niveles de una variedad de fármacos que son sustratos para estas enzimas. La ranitidina también interactúa con las CYP hepáticas, pero con una afinidad de sólo 10% con respecto a la cimetidina. La famotidina y la nizatidina son incluso más seguras en este sentido. Se pueden producir ligeros aumentos en la concentración de alcohol en la sangre por el uso concomitante de antagonistas del receptor  $H_2$  y alcohol.

### Tolerancia y rebote con fármacos supresores de ácido

La tolerancia a los efectos supresores de ácido de los antagonistas del receptor  $H_2$  puede desarrollarse dentro de los 3 días de iniciado el tratamiento y puede ser resistente al aumento de las dosis de los medicamentos (Sandevik *et al.*, 1997). La disminución de la sensibilidad a estos fármacos puede ser consecuencia del efecto de la hipergastrinemia secundaria para estimular la liberación de histamina de las células.

### Fármacos que aumentan la defensa de la mucosa

#### Misoprostol

El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE<sub>1</sub>) es un análogo sintético de PGE<sub>1</sub> que está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para prevenir la lesión de la mucosa inducida por NSAID.

#### Mecanismo de acción y farmacología

La prostaglandina E<sub>2</sub> y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) son las principales PG sintetizadas por la mucosa gástrica. De forma contraria a sus efectos cíclicos de elevación del AMP en muchas células a través de receptores EP<sub>2</sub> y EP<sub>4</sub>, estos prostanoides se unen al receptor EP<sub>3</sub> en células parietales y estimulan la vía G<sub>1</sub>, disminuyendo así el AMP cíclico intracelular y la secreción de ácido gástrico. La PGE<sub>2</sub> también puede prevenir la lesión gástrica por los efectos citoprotectores que incluyen la estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato y el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. La supresión ácida parece ser el efecto clínico más importante (Wolfe y Sachs, 2000).

Debido a que los NSAID disminuyen la formación de PG al inhibir la ciclooxigenasa, los análogos de PG sintéticos ofrecen un enfoque lógico para contrarrestar el daño inducido por los NSAID.

#### ADME

El misoprostol se absorbe rápido después de la administración oral y se desesterifica de manera extensa y acelerada para formar el ácido de misoprostol, el principal metabolito activo del medicamento. Una sola dosis inhibe la producción de ácido en 30 minutos; el efecto terapéutico máximo lo alcanza a los 60-90 minutos y dura hasta 3 horas. Los alimentos y los antiácidos disminuyen la tasa de absorción de misoprostol. El ácido libre se excreta principalmente en la orina, con una eliminación en una  $t_{1/2}$  de 20-40 min.

#### Usos terapéuticos y efectos adversos

El misoprostol rara vez se usa debido a sus efectos secundarios (Rostom *et al.*, 2009). El grado de inhibición de la secreción de ácido gástrico por misoprostol está relacionado de forma directa con la dosis; su dosificación oral es de 100-200 µg inhibiendo de manera significativa la secreción de ácido basal (hasta 85-95% de inhibición) o secreción ácida estimulada por alimentos (hasta 75-85% de inhibición). La dosis habitual recomendada para la profilaxis de la úlcera es 200 µg cuatro veces al día.

La diarrea, con o sin dolor abdominal y calambres, ocurre hasta un 30% de los pacientes que toman *misoprostol*. Apparentemente relacionada con la dosis, por lo general comienza dentro de las primeras 2 semanas después de que se inicia la terapia y a menudo, se resuelve de manera espontánea en una semana; casos más graves pueden requerir la interrupción del medicamento. *El misoprostol puede causar exacerbaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (véase capítulo 51). El misoprostol está contraindicado para reducir el riesgo de úlcera inducida por NSAID en mujeres en edad fértil a menos que el paciente tenga un alto riesgo de complicaciones por úlceras gástricas asociadas con el uso de NSAID. También está contraindicado de manera firme durante el embarazo porque puede aumentar la contractilidad uterina.*

#### Sucralfato

#### Mecanismo de acción y farmacología

En presencia de daño inducido por ácido, la hidrólisis mediada por pepsina de las proteínas de la mucosa contribuye a la erosión y ulceraciones de la mucosa. Este proceso puede ser inhibido por polisacáridos sulfatados. El *sucralfato* contiene el octasulfato de sacarosa al que se le ha añadido Al(OH)<sub>3</sub>. En un entorno ácido (pH <4), el *sucralfato* experimenta extensos enlaces para producir un polímero viscoso y pegajoso que se adhiere a las células epiteliales y cráteres ulcerosos hasta 6 h después de la primera dosis. Además de inhibir la hidrólisis de las proteínas de la mucosa por la pepsina, el *sucralfato* puede tener otros efectos citoprotectores, incluida la estimulación de la producción local de PG y el factor de crecimiento epidérmico (Szabo, 2014). El *sucralfato* también se une a las sales biliares; por tanto, algunos médicos lo usan, para tratar individuos con los síndromes de esofagitis biliar o gastritis (cuya existencia es controversial).

#### Usos terapéuticos y efectos adversos

El uso de *sucralfato* para tratar la enfermedad acidopéptica ha disminuido en los últimos años. Sin embargo, dado que el aumento del pH gástrico puede ser un factor en el desarrollo de la neumonía nosocomial en enfermos críticos, el *sucralfato* puede ofrecer una ventaja sobre los PPI y los antagonistas del receptor  $H_2$  para la profilaxis de las úlceras por estrés. El *sucralfato* también se ha usado en afecciones asociadas con inflamación/ulceración de la mucosa que pueden no responder a la supresión ácida, incluida la mucositis oral (radiación y úlceras aftosas) y la gastropatía por reflujo biliar. Administrado por enema rectal, el *sucralfato* se ha usado además para la proctitis por radiación y las úlceras rectales solitarias. Debido a que se activa con el ácido, el *sucralfato* debe tomarse con el estómago vacío 1 hora antes de las comidas. El uso de antiácidos dentro de los 30 min de una dosis de *sucralfato* debe evitarse. La dosis es de 1 g cuatro veces al día (para la úlcera duodenal activa) o 1 g dos veces al día (para la terapia de mantenimiento). Para los niños, se administran 40-80 mg/kg/d en dosis divididas cada 6 h.

El efecto secundario más común del *sucralfato* es el estreñimiento (alrededor del 2%). La administración de *sucralfato* debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal que están en riesgo de sobrecarga de aluminio (Marks, 1991). Del mismo modo, los antiácidos que contienen aluminio no deben combinarse con *sucralfato* en estos pacientes. El *sucralfato* forma una capa viscosa en el estómago que puede inhibir la absorción de otros medicamentos, incluyendo fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas. Por consiguiente, el *su-*

*ralfato* debe ser tomado al menos 2 h después de la administración de otros fármacos. La naturaleza "pegajosa" del gel viscoso producido por el *sucralfato* en el estómago también puede ser responsable del desarrollo de bezoares en algunos pacientes.

## Antiácidos

### Mecanismo de acción y farmacología

Existen agentes mucho más efectivos y persistentes que los antiácidos, pero su precio, accesibilidad y acción rápida los hacen populares entre los consumidores como OTC, y pueden usarse para el tratamiento agudo del reflujo ácido ("acidez estomacal") y la esofagitis (véase discusión que sigue). Muchos factores, incluida la sensación al paladar, determinan la efectividad y la elección del antiácido. Aunque el bicarbonato de sodio neutraliza de forma eficaz el ácido, es muy soluble en agua y se absorbe rápido desde el estómago, y las cargas alcalinas y de sodio pueden suponer un riesgo para los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. El  $\text{CaCO}_3$  neutraliza de manera veloz y eficaz el  $\text{H}^+$  gástrico, pero la liberación de  $\text{CO}_2$  a partir de los antiácidos que contienen bicarbonato y carbonato puede causar eructos, náuseas, distensión abdominal y flatulencia. El calcio también puede inducir la secreción ácida de rebote, necesitando una administración más frecuente. Las combinaciones de hidróxidos de  $\text{Mg}^{2+}$  (que reaccionan rápido) y  $\text{Al}^{3+}$  (que reaccionan despacio) proporcionan una capacidad de neutralización bastante equilibrada y sostenida, y son los preferidos por la mayoría de los expertos. El magaldrato, un complejo de aluminato de hidroximagnesio, se convierte rápido en ácido gástrico a  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  y  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , que se absorben poco y proporcionan así un efecto antiácido sostenido. Aunque las combinaciones fijas de  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Al}^{3+}$  contrarrestan, en teoría, los efectos adversos entre sí en el intestino ( $\text{Al}^{3+}$  puede relajar el músculo liso gástrico, produciendo retraso del vaciamiento gástrico y estreñimiento;  $\text{Mg}^{2+}$  ejerce los efectos opuestos), dicho equilibrio no siempre se logra en la práctica. La simeticona, un surfactante que puede retrasar la formación de espuma y, por tanto, el reflujo esofágico, se incluye en muchas preparaciones de antiácidos. Sin embargo, otras combinaciones fijas, particularmente aquellas con ácido acetilsalicílico, que se comercializan para la "indigestión ácida" son potencialmente inseguras en pacientes predispuestos a úlceras gastroduodenales y no deben usarse.

### Usos terapéuticos y efectos adversos

Los antiácidos se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y antes de acostarse. Para los síntomas intensos o reflujo incontrolado, los antiácidos pueden administrarse cada 30 a 60 minutos. De manera general, los antiácidos se deben administrar en forma de suspensión porque tienen una mayor capacidad de neutralización que las formas de dosificación en polvo o en tabletas. Los antiácidos se eliminan del estómago vacío en aproximadamente 30 min. Sin embargo, la presencia de alimentos es suficiente para elevar el pH gástrico por encima de cinco alrededor de 1 hora y para prolongar los efectos neutralizantes de los antiácidos durante 2-3 horas.

Los antiácidos varían en la medida en que se absorben y, por tanto, en sus efectos sistémicos. En general, la mayoría de los antiácidos pueden elevar el pH urinario alrededor de 1 unidad de pH. Los antiácidos que contienen  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$  se absorben menos que los que contienen  $\text{NaHCO}_3$ . Con insuficiencia renal, el  $\text{Al}^{3+}$  absorbido puede contribuir a la osteoporosis, la encefalopatía y la miopatía proximal. Alrededor del 15% del  $\text{Ca}^{2+}$  administrado por vía oral se absorbe, causando hipercalcemia transitoria. La hipercalcemia de tan sólo 3-4 g de  $\text{CaCO}_3$  por día puede ser problemática en pacientes con uremia. En el pasado, cuando se administraban grandes dosis de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CaCO}_3$  de manera habitual con leche o crema para el tratamiento de la úlcera péptica, el síndrome de leche alcalina (alcalosis, hipercalcemia e insuficiencia renal) ocurría con frecuencia. Hoy en día, este síndrome es raro y de manera general es el resultado de la ingestión crónica de grandes cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  (cinco a cuarenta tabletas de 500 mg por día de carbonato de calcio) tomadas con leche.

Alterando el pH gástrico y urinario, los antiácidos pueden afectar una cantidad de medicamentos (p. ej., hormonas tiroideas, alopurinol y antifúngicos del grupo de imidazol, al alterar las tasas de disolución y absorción, biodisponibilidad y eliminación renal). Los antiácidos  $\text{Al}^{3+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  también son notables por su propensión a disminuir los otros fármacos presentes en el tracto GI y de ese modo reducir su absorción. La mayoría de las interacciones pueden evitarse tomando antiácidos 2 h antes o después de la ingestión de otros fármacos.

### Otros ácidos supresores y citoprotectores

Los receptores antagonistas muscarínicos  $\text{M}_1$  pirenzepina y telenzepina (véase capítulo 9) pueden reducir la producción de ácido basal en un 40-50%. El receptor de ACh en la célula parietal en sí es del subtipo  $\text{M}_3$ , y se

cree que estos fármacos suprimen la estimulación neuronal de la producción de ácido a través de acciones en los receptores  $\text{M}_1$  de los ganglios intramurales (véase figura 49-1). Debido a su pobre eficacia relativa, a los efectos colaterales anticolinérgicos significativos e indeseables, y al riesgo de trastornos sanguíneos (pirenzepina), rara vez se usan en la actualidad.

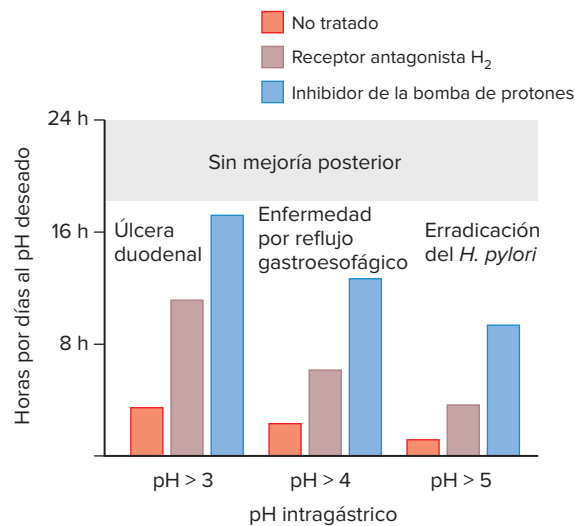
La rebamipida se usa para la terapia de úlceras en partes de India y Asia. Sus efectos citoprotectores se ejercen al aumentar la generación de PG en la mucosa gástrica y al atrapar especies reactivas de oxígeno. El ecabret, que parece aumentar la formación de  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGL}_2$ , también se usa para la terapia de úlceras, muy común en Japón. La carbenoxolona, un derivado del ácido glicirrónico que se encuentra en la raíz de regaliz, se ha utilizado con moderado éxito para la terapia de úlceras en Europa. De forma desafortunada, la carbenoxolona inhibe la isoenzima tipo I de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que protege el receptor mineralocorticoide de la activación por cortisol en la nefrona distal; por tanto, causa hipopotasemia e hipertensión debido a la activación excesiva del receptor mineralocorticoide (véase capítulo 46). Los compuestos de bismuto (véase capítulo 50) se prescriben con frecuencia en combinación con antibióticos para erradicar el *H. pylori* y prevenir la recurrencia de la úlcera. Los compuestos de bismuto se unen a la base de la úlcera, promueven la producción de mucina y bicarbonato y tienen efectos antibacterianos significativos.

## Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos

### La enfermedad por reflujo gastroesofágico

Aunque la mayoría de los casos de reflujo ácido o regurgitación gastroesofágica siguen un relativo curso benigno, estos síntomas, a menudo referidos hasta como enfermedad de reflujo no erosiva, aún pueden ser preocupantes (Boeckxstaens *et al.*, 2014). La GERD más grave es la esofagitis erosiva, caracterizada por daño de la mucosa visible endoscópicamente. Esto puede conducir a la formación de estenosis y metaplasia de Barrett (reemplazo del epitelio escamoso intestinal por epitelio columnar), que se asocia con un riesgo pequeño pero significativo de adenocarcinoma. Los objetivos de la terapia de GERD son la resolución completa de los síntomas y la curación de la esofagitis (Altan *et al.*, 2012). Los PPI son más efectivos que los antagonistas de los receptores  $\text{H}_2$  para lograr estos objetivos (véase figura 49-3).

En general, la dosis óptima para cada paciente se determina con base en el control de los síntomas. Las estenosis asociadas con GERD también responden mejor a los PPI que a los antagonistas de los receptores  $\text{H}_2$ . Una de las complicaciones de la GERD, el esófago de Barrett, parece ser más refractaria a la terapia porque no se ha demostrado que la supresión del ácido ni la cirugía antirreflujo produzcan regresión de la metaplasia de forma convincente.



**Figura 49-3** Éxito comparativo de la terapia con PPI y antagonistas  $\text{H}_2$ . Los datos muestran los efectos de un PPI (administrado una vez al día) y un antagonista del receptor  $\text{H}_2$  (administrado dos veces al día) para elevar el pH gástrico a los intervalos objetivo (es decir, pH 3 para úlcera duodenal, pH 4 para GERD y pH 5 para erradicación de *H. pylori* por antibióticos).

TABLA 49-2 ■ Regímenes de medicamentos antisecretores para el tratamiento de GERD

MEDICAMENTO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
<b>Receptores antagonista H<sub>2</sub><sup>a</sup></b>		
Cimetidina	400 mg cuatro veces al día u 800 mg dos veces al día por 12 semanas	20-40 mg/kg/d divididos cada 6 h por 8-12 semanas
Famotidina	20 mg dos veces al día por 12 semanas	0.5 mg/kg/d a la hora de acostarse o dividido cada 12 h (bebé <3 meses) <sup>b</sup>
Nizatidina	150 mg dos veces al día	<12 años: 10 mg/kg/d <sup>c</sup> divididos cada 12 h >12 años: 150 mg dos veces al día
Ranitidina	150 mg dos veces al día	5-10 mg/kg/d dividido cada 8-12 h
<b>Inhibidores de la bomba protones</b>		
Esomeprazol de magnesio	20-40 mg al día por 4-8 semanas	2.5-20 mg al día <sup>d</sup> hasta 8 semanas
Esomeprazol de sodio	20-40 mg al día (IV) <sup>e</sup>	IV: <sup>d,e</sup> 0.5 mg/kg al día (bebés >1 mes) Niños: 10 mg al día (<55 kg); 20 mg al día (>55 kg)
Esomeprazol de estroncio	24.65 o 49.3 mg al día por 4-8 semanas	
Dexlansoprazol	30 mg al día por 4 semanas (GERD no erosiva); GERD erosiva: 60 mg al día hasta 6 meses, entonces 30 mg al día hasta 6 meses (terapia de mantenimiento)	Seguridad/eficacia no establecida
Lansoprazol	15 mg (GERD no erosiva) o 30 mg (GERD erosiva) al día hasta 8 semanas	15-30 mg al día <sup>d</sup> hasta 12 semanas
Omeprazol	20 mg al día	5-20 mg al día <sup>d</sup>
Pantoprazol	40 mg al día (GERD erosiva)	20-40 mg al día <sup>d</sup> hasta 8 semanas
Rabeprazol	20 mg al día (GERD erosiva)	Niños 1-11 años: 5-10 mg al día hasta 12 semanas Adolescentes: 20 mg al día hasta 8 semanas

<sup>a</sup> No para la enfermedad erosiva.

<sup>b</sup> Para niños y adolescentes, individualizar la duración del tratamiento y la dosis según la respuesta clínica o la determinación del pH (gástrico o esofágico) y la endoscopia. Para los bebés, emplee medidas conservadoras (p. ej., brinde alimentos más espesos) y limite la terapia a 8 semanas.

<sup>c</sup> Uso no mostrado en la etiqueta.

<sup>d</sup> Varía según el peso.

<sup>e</sup> Usar cuando no se pueda administrar PPI oral y sólo a corto plazo.

Los regímenes para el tratamiento de la GERD con PPI y antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina se enumeran en la tabla 49-2. Aunque algunos pacientes con síntomas de GERD leve pueden tratarse con dosis nocturnas de antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, de forma general se requiere una dosificación de dos veces al día. Los antiácidos son insuficientes y se recomiendan sólo para los pacientes con episodios leves e infrecuentes de reflujo ácido agudo. En general, los agentes procinéticos (véase capítulo 50) no son útiles de manera particular para la GERD, ya sea solos o en combinación con medicamentos supresores de ácido. Existe evidencia razonable de que los PPI y, en menor medida, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son seguros y efectivos para el tratamiento de la GERD en los niños (Tighe *et al.*, 2014).

### Síntomas intensos y avance del ácido nocturno

En pacientes con síntomas intensos o manifestaciones extraintestinales de GERD, puede ser necesaria una dosificación diaria con un PPI. Sin embargo, es difícil, por no decir imposible, hacer que los pacientes sean aclorhídricos, y dos tercios o más de los pacientes continuarán produciendo ácido, en particular por la noche. Este fenómeno, llamado *avance del ácido nocturno*, se ha invocado como una causa de síntomas refractarios en algunos pacientes con GERD. Sin embargo, las disminuciones en el pH gástrico durante la noche mientras están en tratamiento por lo general no están asociadas con el reflujo ácido en el esófago, y la razón para suprimir la secreción ácida nocturna aún no se ha establecido. Los pacientes con síntomas continuos en PPI dos veces al día a menudo se tratan al agregar un antagonista del receptor H<sub>2</sub> durante la noche. Aunque esto puede suprimir aún más la producción de ácido, el efecto es de corta duración, probablemente debido al desarrollo de tolerancia (Fackler *et al.*, 2002).

### Terapia para manifestaciones extraintestinales de GERD

El reflujo ácido ha sido implicado en una variedad de síntomas atípicos, que incluyen dolor torácico no cardíaco, asma, laringitis, tos crónica y otras afecciones del oído, la nariz y la garganta. Los PPI (a dosis más altas) se han usado con cierto éxito en ciertos pacientes con estos trastornos.

### GERD y embarazo

Se estima que el reflujo ácido ocurre en 30-50% de los embarazos, con una incidencia cercana al 80% en algunas poblaciones (Richter, 2003). En la gran mayoría de los casos, la GERD termina poco después del parto y, por tanto, no representa una exacerbación de una afección preexistente. Debido a su alta prevalencia y al hecho de que puede contribuir a las náuseas del embarazo, a menudo se requiere medicar. La elección del tratamiento en este entorno se complica por la escasez de datos de seguridad sobre el uso durante el embarazo de los medicamentos más comúnmente usados. En general, la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la GERD se clasifican en la categoría B de la FDA, con la excepción del *omeprazol* (categoría C de la FDA, consulte el Apéndice I para obtener información sobre estas categorías). En los casos leves de GERD durante la noche, el embarazo debe tratarse de forma conservadora; los antiácidos o el sucralfato se consideran los medicamentos de primera línea. Si los síntomas persisten, se pueden usar antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, la ranitidina tiene la trayectoria más establecida en este medio. Los PPI están reservados para mujeres con síntomas intratables o enfermedad de reflujo complicada. En estas situaciones, el omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol se consideran las opciones más seguras (Ali y Egan, 2007).

### GERD pediátrico

La enfermedad por reflujo en bebés y niños está aumentando a un ritmo alarmante (Vandenplas, 2014). Los niños mayores de 10 años pueden ser diagnosticados y tratados de manera similar a los adultos, pero los bebés y los niños muy pequeños requieren un diagnóstico cuidadoso para descartar la alergia a la leche de vaca o la esofagitis eosinofílica. Muchos enfoques no farmacológicos se pueden utilizar para aliviar algunos de los síntomas más preocupantes de esta afección, que pueden no deberse al reflujo ácido. Si está indicada la reducción del ácido, los PPI son más efectivos que los antagonistas del receptor H<sub>2</sub>; sin embargo, la eficacia terapéutica de los PPI en recién nacidos y lactantes es baja, y existe un



mayor riesgo de efectos adversos, que incluyen infecciones del tracto respiratorio y gastroenteritis, que deben considerarse de forma cuidadosa. Es probable que los PPI se usen en exceso en el tratamiento de la GERD pediátrica.

## Úlcera péptica

La úlcera péptica se ve mejor como un desequilibrio entre los factores de defensa de la mucosa (bicarbonato, mucina, PG, NO y otros péptidos y factores de crecimiento) y los factores perjudiciales (ácido y pepsina) (Hunt *et al.*, 2015; Wallace, 2008). En promedio, los pacientes con *úlcera duodenales* producen más ácido que los sujetos control, de manera particular durante la noche (secreción basal). Aunque los pacientes con *úlcera gástricas* tienen una producción normal de ácido o incluso disminuida, las úlceras rara vez o nunca ocurren en ausencia completa de ácido. Se presume que la defensa debilitada de la mucosa y la producción reducida de bicarbonato contribuyen a la lesión a pesar de los niveles más bajos de ácido en estos pacientes. El *Helicobacter pylori* y agentes exógenos como los NSAID interactúan de formas complejas para causar una úlcera. Hasta un 60% de las úlceras pépticas está asociado con la infección del estómago por *H. pylori*. Esta infección puede conducir a una producción deteriorada de somatostatina por parte de las células D y, con el tiempo, causar una inhibición disminuida de la producción de gastrina, dando como resultado un aumento en la producción de ácido y una producción reducida de bicarbonato duodenal. La tabla 49-3 resume las recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico de las úlceras gastroduodenales.

Los PPI alivian los síntomas de las úlceras duodenales y promueven la cicatrización de forma más rápida que los antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, aunque ambas clases de fármacos son eficaces en este contexto (consulte figura 49-3). Una úlcera péptica representa una enfermedad crónica, y se espera una recurrencia dentro de un año en la mayor parte de los pacientes que no reciben supresión profiláctica del ácido. Con la apreciación de que el *H. pylori* juega un importante papel etiopatogénico en la mayoría de las úlceras pépticas, la prevención de la recaída se centra en la eliminación de este organismo del estómago. *Esomeprazol* intravenoso (80 mg IV durante 30 min, seguido de infusión continua de 8 mg/h durante un total de 72 h, luego 40 mg por vía oral u otro PPI oral de dosis diaria única, durante un tiempo apropiado; uso indicado fuera de la etiqueta) y *pantoprazol* (uso indicado fuera de la etiqueta) son las terapias preferidas en pacientes con úlceras hemorrágicas agudas (Laine y Jensen, 2012; Wong y Sung, 2013). El beneficio teórico de la supresión máxima de ácido en este entorno es acelerar la curación de la úlcera subyacente. Además, un pH gástrico más alto aumenta la formación de coágulos y retarda la disolución del coágulo.

Los NSAID también se asocian de manera frecuente con úlceras pépticas y hemorragia. Los efectos de estos medicamentos están mediados de forma sistémica; en el estómago, los NSAID suprimen la síntesis de PG en las mucosas (en particular PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) y, por tanto, reducen la producción de moco y la citoprotección (véase figura 49-1). Por lo que minimizar el uso de NSAID es un complemento importante de la terapia de úlcera gastroduodenal.

## Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori*, un bastón gramnegativo, se ha asociado con gastritis y el posterior desarrollo de úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células B gástricas (Suerbaum y Michetti, 2002). Debido al papel crítico del *H. pylori* en la patogenia de las úlceras pépticas, la erradicación de esta infección es una atención estándar en pacientes con úlceras gástricas o duodenales (Malfertheiner *et al.*, 2013). Siempre que los pacientes no tomen NSAID, esta estrategia elimina casi por completo el riesgo de recurrencia de la úlcera. La erradicación del *H. pylori* también está indicada en el tratamiento de la mucosa asociada al tejido linfóide en el linfoma de estómago, que puede retroceder de manera significativa después de dicho tratamiento. La eliminación de *Helicobacter pylori* también está indicada para el tratamiento de la gastritis atrófica crónica y la presencia de metaplasia/di displasia intestinal (con biopsias positivas de *H. pylori*).

Cinco consideraciones importantes influyen en la selección de un régimen de erradicación (tabla 49-4) (Chey y Wong, 2007; Malfertheiner *et al.*, 2012):

- Los regímenes de un solo antibiótico son ineficaces para erradicar la infección por *H. pylori* y conducen a la resistencia microbiana. La terapia de combinación con dos o tres antibióticos (más terapia supresora de ácido) se asocia con la mayor tasa de eliminación del *H. pylori*.
- Un PPI mejora de forma significativa la eficacia de los regímenes de antibióticos del *H. pylori* que contienen amoxicilina y claritromicina (consulte figura 49-3).
- Un régimen de 10-14 días de tratamiento parece ser mejor que los de tratamientos más cortos.
- El cumplimiento deficiente del paciente está relacionado con los efectos secundarios relacionados con la medicación experimentada hasta la mitad de los pacientes que toman regímenes de triple agente y por la inconveniencia de regímenes de tres o cuatro fármacos administrados varias veces al día. El envase que combina las dosis diarias en una unidad conveniente está disponible y puede mejorar el cumplimiento del paciente.

**TABLA 49-3** Regímenes para tratar las úlceras gastroduodenales en adultos<sup>a</sup>

MEDICAMENTO	ÚLCERA ACTIVA	TERAPIA DE MANTENIMIENTO
<b>Inhibidores de la bomba de protones<sup>b</sup></b>		
Esomeprazol de magnesio	NSAID reducción de riesgo: 20 o 40 mg al día hasta 6 meses	
Esomeprazol de estroncio	NSAID reducción de riesgo: 24.65 o 49.3 mg hasta 6 meses	
Lansoprazol	15 mg (DU) al día por 4 semanas 15 mg (NSAID reducción de riesgo) al día hasta 12 semanas 30 mg (GU incluyendo NSAID asociado) al día hasta 8 semanas	15 mg al día 30 mg al día <sup>c</sup>
Omeprazol	20 mg (DU) al día por 4-8 semanas 40 mg (GU) al día por 4-8 semanas	20 mg al día <sup>c</sup>
Pantoprazol	20 mg (NSAID reducción de riesgo) al día <sup>c</sup> 40 mg (GU) al día <sup>c</sup>	20 mg al día <sup>c</sup>
Rabeprazol	20 mg (DU hasta 4 semanas; GU <sup>c</sup> ) al día	
<b>Análogos de prostaglandina</b>		
Misoprostol	200 µg cuatro veces al día (prevención de la úlcera asociada a NSAID) <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Hay pocas pruebas del uso de antagonistas del receptor H<sub>2</sub> para el tratamiento de las úlceras sangrantes.

<sup>b</sup> El deslansoprazol no está etiquetado para el tratamiento de las úlceras activas.

<sup>c</sup> Uso no mostrado en la etiqueta.

<sup>d</sup> Sólo se ha demostrado que el misoprostol 800 µg/d reduce el riesgo de complicaciones ulcerosas como perforación, hemorragia u obstrucción. (Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Grupo de Consenso de la Asociación Canadiense de Gastroenterología. Directrices canadienses de consenso sobre la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos a largo plazo y la necesidad de gastroprotección: beneficios *versus* riesgos. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-496).

**TABLA 49-4** ■ Terapia de la infección por *Helicobacter pylori*

Triple terapia por 10-14 días: PPI + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1 g dos veces al día (metronidazol 500 mg dos veces al día puede ser sustituida por amoxicilina)

Cuádruple terapia por 10-14 días: PPI + metronidazol 250 mg + bismuto subsalicilato 525 mg + tetraciclina 500 mg cuatro veces al día

o

Terapia secuencial: PPI + amoxicilina 1 g dos veces al día por 5 días seguido por PPI + claritromicina 500 mg y tinidazol/metronidazol 500 mg dos veces al día por 5 días

o

PPI + amoxicilina 1 g dos veces al día + levofloxacina 250 o 500 mg dos veces al día por 10 días

PPI dosis diaria:

Omeprazol: 20 mg dos veces al día (triple terapia); 40 mg diario (terapia doble)

Lansoprazol: 30 mg dos veces al día (triple terapia); 30 mg tres veces al día por 14 días (terapia doble con amoxicilina)

Rabeprazol: 20 mg dos veces al día por 7 días

Pantoprazol: 40 mg dos veces al día<sup>a</sup>

Esomeprazol de magnesio: 40 mg diario (triple terapia)

Esomeprazol de estroncio: 49.3 mg diario (triple terapia)

<sup>a</sup> Uso no mostrado en la etiqueta. Datos de Chey y Wong, 2007.

- La aparición de la resistencia a la claritromicina y al metronidazol se reconoce cada vez más como un factor importante en la incapacidad de erradicar a *H. pylori*. En presencia de evidencia *in vitro* de resistencia al metronidazol, se debe usar amoxicilina en su lugar. En áreas con una alta frecuencia de resistencia a la claritromicina y al metronidazol, un régimen cuádruple de 14 días (tres antibióticos combinados con un PPI) es, en términos generales, un tratamiento efectivo.

### Úlceras relacionadas con NSAID

Los pacientes con uso crónico de NSAID tienen un riesgo del 2-4% de desarrollar una úlcera sintomática, sangrado gastrointestinal o perforación. Idealmente, los NSAID deben suspenderse en pacientes con úlcera si es posible. La cicatrización de úlceras a pesar del uso continuo de NSAID es posible con el uso de agentes supresores de ácido, de manera usual a dosis más altas y durante una duración considerablemente más larga que los regímenes estándar (p. ej., ≥8 semanas). Los PPI son superiores a los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> y al misoprostol para promover la curación de úlceras activas y prevenir la recurrencia de úlceras gástricas y duodenales en el contexto de la administración continua de NSAID (Lanas y Hunt, 2006; Rostom *et al.*, 2009). La FDA ha aprobado combinaciones de dosis fija de NSAID con un antagonista de PPI o H<sub>2</sub>; estas combinaciones tienen la intención de reducir el riesgo de úlceras en pacientes que de forma regular usan NSAID para el dolor artrítico.

### Úlceras relacionadas con el estrés

Las úlceras por estrés son del estómago o el duodeno que ocurren en el contexto de una enfermedad profunda o trauma que requieren cuidados intensivos (Bardou *et al.*, 2015). La etiología de las úlceras relacionadas con el estrés difiere algo de las otras úlceras pépticas, que incluyen la acidez y la isquemia de la mucosa. Debido a las limitaciones en la administración oral de fármacos en muchos pacientes con úlceras relacionadas con el estrés, los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> intravenoso se han usado de manera vasta para reducir la incidencia de hemorragia gastrointestinal debido a las úlceras por estrés. Ahora que las preparaciones intravenosas de PPI están disponibles, son apropiadas para considerarlas. Sin embargo, existe cierta preocupación sobre el riesgo de neumonía secundaria a la coloniza-

ción gástrica por bacterias en un medio alcalino. En este contexto, el sucralfato parece proporcionar una profilaxis razonable contra el sangrado sin aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.

### Síndrome de Zollinger-Ellison

Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison desarrollan gastrinomas pancreáticos o duodenales que estimulan la secreción de grandes cantidades de ácido, a veces en el marco de una neoplasia endocrina múltiple, tipo I (Krampitz y Norton, 2013). Esto puede provocar una ulceración gastroduodenal grave y otras consecuencias de la hiperclorhidria no controlada. Los PPI son los fármacos de elección, por lo general dos veces más que la dosis de rutina para úlceras pépticas (omeprazol 60 mg diarios, esomeprazol 80 mg diarios, lansoprazol 60 mg diarios, rabeprazol 60 mg diarios o pantoprazol 120 mg diarios); algunos pacientes necesitan de dos a tres veces estas dosis para controlar la secreción de ácido. Sin embargo, una vez que se ha logrado el control de la secreción ácida, generalmente es posible reducir la dosis. Los PPI son bien tolerados y seguros, incluso a dosis muy altas. Si los PPI no pueden controlar la secreción de ácido gástrico, se puede administrar el octreótido análogo de somatostatina de acción prolongada (indicación no mostrada en la etiqueta) para inhibir la secreción de gastrina. Este no es un agente de primera línea debido a las tasas de respuesta impredecibles y los efectos secundarios del tratamiento.

### Dispepsia funcional

El término *dispepsia funcional* se refiere a los síntomas similares a la úlcera en pacientes que carecen de ulceración gastroduodenal manifiesta (Tack y Talley, 2013). La dispepsia funcional se puede subdividir en síndrome de angustia posprandial y síndrome de dolor epigástrico, de acuerdo con la presencia de síntomas relacionados con las comidas. Se define como la presencia de uno o más de los siguientes rasgos: llenura posprandial, saciedad temprana, dolor o ardor epigástrico y sin evidencia de enfermedad estructural. Puede estar asociado con gastritis (con o sin *H. pylori*) o con el uso de NSAID, pero la patogenia de este síndrome sigue siendo controvertida.

Los PPI parecen ser moderadamente efectivos en el tratamiento de pacientes con dispepsia funcional (Vanheel y Tack, 2014). En general, los PPI dos veces al día no son mejores que los PPI una vez al día. La dosificación es como para GERD (tabla 49-2). Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> son sólo de manera marginal efectivos para el tratamiento de la dispepsia funcional. Debido a que los mecanismos centrales pueden contribuir a la dispepsia funcional ya sea por hipersensibilidad visceral u otros mecanismos, los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o desipramina (10 a 25 mg por la noche) (véase el capítulo 15) pueden ser considerados en pacientes con dispepsia funcional cuyos síntomas persisten a pesar de la terapia con PPI durante 8 semanas. Los agentes procinéticos como la metoclopramida (véase el capítulo 50) no se consideran para la dispepsia funcional debido a su perfil de efectos secundarios. El nuevo agente gastroprocinético *acotiamida* está siendo investigado para su uso en el síndrome de angustia posprandial, y los agonistas del receptor de serotonina 5HT<sub>1A</sub> que relajan el fondo (véase capítulo 13) se están probando en pacientes con síndrome de dificultad posprandial con saturación temprana. Los antiácidos de manera general no son útiles para el tratamiento de la dispepsia funcional.

### Trastornos esofágicos funcionales

Los trastornos esofágicos funcionales son trastornos que causan síntomas esofágicos y que se diagnostican sobre la base de resultados negativos en las pruebas esofágicas estándar, excluyendo así los trastornos estructurales, los trastornos de la motilidad como la acalasia y la GERD (Amarasinghe y Sifrim, 2014). Hay cuatro de éstos, igualmente conocidos como trastornos comunes: 1) acidez de estómago funcional, 2) dolor de pecho funcional, 3) disfagia funcional y 4) globo. La terapia con PPI (uso no mostrado en la etiqueta) tal como se describió con anterioridad se usa de forma rutinaria para el tratamiento inicial de la acidez estomacal funcional, el dolor torácico funcional y el globo ocular. Como en la dispepsia funcional, los mecanismos centrales contribuyen a estos trastornos y se siguen enfoques similares para el tratamiento de la pirosis funcional y el dolor torácico funcional si la terapia con PPI es ineficaz, incluido el uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Para el tratamiento del globo, se usa gabapentina o pregabalina.

**Agradecimientos:** Laurence L. Brunton, Willemijnje A. Hoogerwerf, Pankaj Jay Pasricha y John L. Wallace contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.

# Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antisecretores y gastroprotectores*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
Dexlansoprazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</li> <li>Esofagitis erosiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por lo general bien tolerado</li> <li>Posible interacción con clopidogrel (controverial)</li> <li>Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna</li> <li>Diarrea</li> <li>Nefritis intersticial</li> <li>Puede causar deficiencia de cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) con el uso diario prolongado (&gt;3 años)</li> </ul>
Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Úlcera gástrica</li> <li>Úlcera duodenal</li> <li>Esofagitis erosiva</li> <li>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</li> <li>Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>Síndrome de Zollinger-Ellison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formas para el reflujo ácido sin receta</li> <li>Por lo general bien tolerado</li> <li>Posible interacción con clopidogrel (controverial)</li> <li>Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna</li> <li>Diarrea</li> <li>Nefritis intersticial</li> <li>Puede causar deficiencia de cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) con el uso diario prolongado (&gt;3 años)</li> <li>Interacciones con investigaciones diagnósticas de tumores neuroendocrinos</li> </ul>
Rabeprazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</li> <li>Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>Síndrome de Zollinger-Ellison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por lo general bien tolerado</li> <li>Posible interacción con clopidogrel (controverial)</li> <li>Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna</li> <li>Diarrea</li> <li>Nefritis intersticial</li> </ul>
<b>Receptores antagonistas de histamina 2</b>		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Úlcera gástrica (para promover la cura)</li> <li>Úlcera duodenal (para promover la cura)</li> <li>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda más para tratar úlceras activas</li> <li>Por lo general bien tolerado</li> </ul>
<b>Agentes defensores de la mucosa</b>		
Misoprostol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxis de la úlcera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raramente usado por los efectos secundarios</li> <li>No puede ser usado en la mujer en edad reproductiva</li> <li>Diarrea</li> <li>Vendido en combinación con el diclofenaco</li> </ul>
Sucralfato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxis de la úlcera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por lo general bien tolerado</li> <li>Constipación</li> </ul>
Antiácidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reflujo ácido</li> <li>Esofagitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin receta; por lo general bien tolerado</li> <li>Na<sup>+</sup> y AL<sup>3+</sup> produce problemas potenciales en CV y enfermedad renal</li> </ul>

## Bibliografía

- Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **2007**;21:793–806.
- Altan E, Blondeau K, Pauwels A, Farré R, Tack J. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs* **2012**;17:347–359.
- Amarasinghe G, Sifrim D. Functional esophageal disorders: pharmacological options. *Drugs* **2014**;74:1335–1344.
- Bardou M, Quenot JP, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2015**;12:98–107.
- Black J. Reflections on the analytical pharmacology of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists. *Gastroenterology* **1993**;105:963–968.
- Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* **2014**;63:1185–1193.
- Camilleri M. The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;9:173–184.
- Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* **2012**;46:93–114.
- Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* **2007**;102:1808–1825.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H<sub>2</sub>RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* **2002**;122:625–632.
- Freedberg DE, et al. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* **2017**;152:706–715.
- Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* **2012**;43:212–224.
- Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut* **2015**;64:1650–1668.doi:10.1136/gutjnl-2014-307595.
- Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* **2013**;47:59–79.
- Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* **2012**;107:345–360.
- Lanas A, Hunt RH. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* **2006**;38:415–428.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al., European *Helicobacter* study group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maasricht IV/Florence consensus report. *Gut* **2012**;61:646–664.

- Malfertheiner P, Venerito M, Selgrad M. *Helicobacter pylori* infection: selected aspects in clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* **2013**;29:669–675.
- Marks IN. Sucralfate-safety and side effects. *Scand J Gastroenterol Suppl* **1991**;185:36–42.
- Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2013**;27:443–454.
- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* **2003**;32:235–261.
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* **2009**;29:481–496.
- Sabesin SM. Safety issues relating to long-term treatment with histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* **1993**;7(suppl 2):35–40.
- Sandevik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* **1997**;11:1013–1018.
- Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch Eur J Physiol* **2009**;457:609–622.
- Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* **2008**;10:528–534.
- Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(12):CD010623. doi:10.1002/14651858.CD010623.pub2.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* **2002**;347:1175–1186.
- Szabo S. “Gastric cytoprotection” is still relevant. *J Gastroenterol Hepatol* **2014**;29(suppl 4):124–132.
- Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2013**;10:134–141.
- Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(11):CD008550. doi:10.1002/14651858.CD008550.pub2.
- Vandenplas Y. Management of pediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2014**;11:147–157.
- Vanheel H, Tack, J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* **2014**;32:230–234.
- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and mucosal defense. Why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* **2008**;88:1547–1565.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* **2000**;118:S9–S31.
- Wong SH, Sung JY. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2013**;27:639–647.

USO DIDÁCTICO