

# Farmacología Gástrica

## William Otero Regino MD FAGA, FACP

Profesor titular de Medicina. Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva. Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología. Expresidente Capítulo Central de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Gastroenterólogo Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

## Hernando Marulanda Fernández MD

Docente de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

## Lina Otero Parra MD

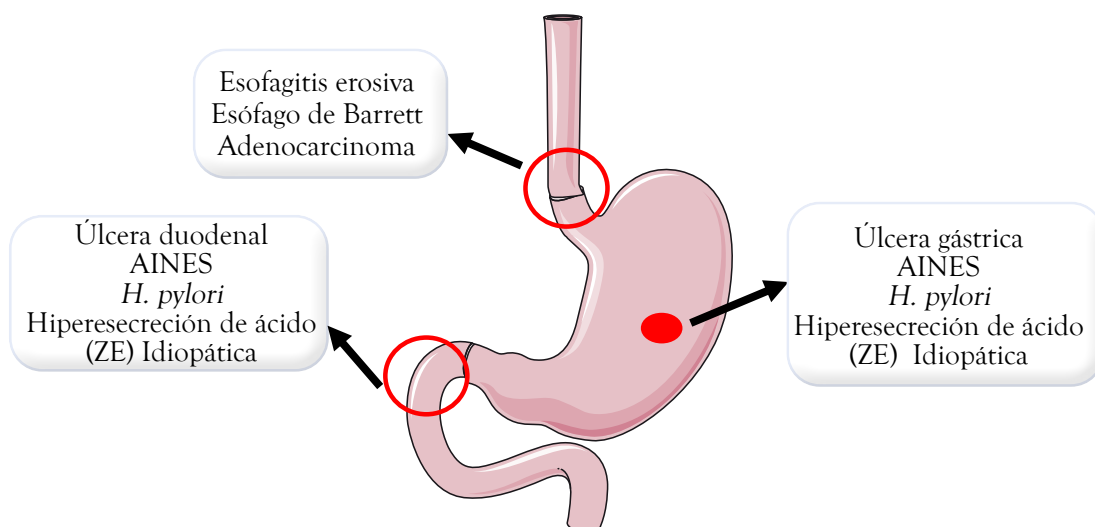
Gastroenteróloga, Universidad Nacional de Colombia, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

**Abreviaturas:** HCL (ácido clorhídrico), H pylori (helicobacter pylori), MALT (Tejido Linfoide asociado a las mucosas), OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), OLGIM (Operative Link on Gastritis/Intestinal Metaplasia Assessment), ACh (acetilcolina), DF (dispepsia funcional), RGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), ACT (acotiamida), EEI (esfínter esofágico inferior), SNC (sistema nervioso central), FDA (administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos), SNLM (síndrome neuroléptico maligno), 5-HT (e hidroxitriptamina), CEC (células enterocromafines), GI (gastrointestinal), CGRP (péptido del gen relacionado con la calcitonina), NO (óxido nítrico), VIP (péptido intestinal vasoactivo), SII (síndrome de intestino irritable), ECG (electrocardiograma), ITT (intensión de tratar), s. c (subcutáneo), ECA (estudios clínicos aleatorizados), RRR (reducción del riesgo relativo), NNT (número de personas que es necesario tratar), IBP (inhibidores de bomba de protones), AINES (antiinflamatorios no esteroideos), PG (prostaglandinas), Co (monóxido de carbono), H<sub>2</sub>S (sulfuro de hidrógeno), NMDA (N-nitrosodimethylamine), P-CABS (inhibidores de bomba de 3.<sup>a</sup> generación competidores de potasio), OR (Odds Ratio), RR (riesgo relativo).

## Introducción

El estómago es un órgano muy complejo que, además de ser fundamental para iniciar la digestión, es endocrino, muy sofisticado, con características fisiológicas, bioquímicas, inmunológicas y microbiológicas especiales. (1) Su exclusiva producción de ácido clorhídrico (HCl), fundamental para continuar el proceso de la digestión, es también la primera línea de defensa contra microorganismos ingeridos con o sin los

alimentos. (1-3) Adicionalmente, es esencial para el mantenimiento normal de la microbiota gastrointestinal. Sin embargo, este ácido también puede ser nocivo para el estómago mismo (úlceras pépticas con o sin antiinflamatorios no esteroideos, o *Helicobacter pylori*) y para órganos vecinos como el esófago (enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma) y el duodeno (úlceras pépticas, con o sin antiinflamatorios no esteroideos, o *H. pylori*) (Figura 21.1).



**Figura 21.1.** Efectos del HCl. AINES: antiinflamatorios no esteroideos.; ZE: Zollinger-Ellison.

**Fuente:** elaboración propia.

El efecto deletéreo del HCl ha suscitado intensas e innumerables investigaciones con el objetivo de lograr medicamentos cada vez más eficaces y potentes para inhibir su producción. (2, 3) Más recientemente, el estómago también ha concentrado el interés por su participación en el balance

metabólico, ya que es fundamental en el control del apetito y de la obesidad. (3)

Este órgano fundamental para la salud es asiento de múltiples patologías y, por ello, las investigaciones actuales y futuras tienen entre sus objetivos lograr un

estómago sano, para evitar patologías funcionales como dispepsia y gastroparesia, además de úlceras y tumores. En la actualidad, el desafío más importante es la eliminación de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ya que en el 20 % de los infectados este microorganismo puede producir patologías clínicas como úlceras pépticas, adenocarcinoma de tipo intestinal, algunos tipos de cáncer difuso, linfomas MALT (4) y dispepsia secundaria (Dispepsia secundaria a *H. pylori*). (5-7)

Desde 1994, *H. pylori* es considerado un carcinógeno tipo I (definido) (8) y se ha comprobado que su erradicación disminuye tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer gástrico de tipo intestinal; (9) por ello, en la actualidad se considera que su eliminación es la mejor estrategia para la prevención primaria de por lo menos el

90-95 % de los cánceres gástricos de tipo intestinal. (9, 10) Siguiendo esas recomendaciones, recientemente países con alta incidencia de cáncer gástrico han demostrado que la erradicación masiva disminuye la incidencia (50 %) y la mortalidad (25 %) por este tumor. (11) Igualmente importante es la prevención secundaria para este tumor, haciendo vigilancia endoscópica a los pacientes que tengan lesiones gástricas avanzadas (OLGA/OLGIM III-IV). (5, 6, 12) Otras enfermedades producidas por *H. pylori* son la anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de B12 y trombocitopenia inmune. (6, 13) Los aspectos relacionados con las terapias de erradicación de *H. pylori* y el impacto de estas serán tratadas en otro capítulo de esta obra. Los medicamentos cuyo blanco terapéutico es el estómago, que serán tratados en este capítulo, se muestran en la **Tabla 21.1.**

**Tabla 21.1.** Medicamentos utilizados para el estómago

Procinéticos	Antagonistas de la dopamina, agonistas de la serotonina, agonistas de la motilina, colinérgicos, otros
Antieméticos	
Neutralizantes del ácido “Antiácidos”	Hidróxido de aluminio y de magnesio, carbonato de calcio, alginato de sodio (bolsillo ácido)
Prostaglandinas y protectores de la mucosa	Misoprostol Sucralfato Rebamipida
Protectores gaseosos	Óxido nítrico (ON), sulfuro de hidrógeno (H <sub>2</sub> S), monóxido de carbono (CO)
Anti H2	Cimetidina, ranitidina, Roxatidina, famotidina (COVID-19)
Neutralizantes de ácidos biliares	Colesevelam (IW 37-18)
IBP primera generación	Omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol

IBP de segunda generación	Esomeprazol, Rabeprazol
IBP de tercera generación	Vonoprazan, genoprazan
Análogos GLP-1	Liraglutide, etc.
Esquemas antibióticos para erradicar <i>H. pylori</i>	Se tratarán en otro capítulo de este libro

**Fuente:** elaboración propia.

Antes de cada grupo de medicamentos irá una introducción sobre el tema general, destacando los mecanismos fisiopatológicos que justifican su utilización. Después, se presentará cada uno y la evidencia sobre su utilidad o no utilidad, etc., así como los efectos adversos y contraindicaciones.

## Procinéticos

El término *procinético* se refiere a moléculas con el potencial de estimular selectivamente la función motora gastrointestinal (GI), mediante un efecto directo sobre sus fibras musculares. (14) Los medicamentos procinéticos son un grupo especial de fármacos que mejoran y aumentan el peristaltismo, mejoran el tránsito intestinal, y aumentan el vaciamiento gástrico. (15, 16) Médicamente, los procinéticos son fármacos que estimulan la motilidad gastrointestinal por su efecto directo sobre el músculo liso gastrointestinal, o activados receptores excitatorios (17) aumentando la frecuencia y la amplitud de las contracciones, sin alterar el patrón fisiológico y el ritmo de la motilidad. Los efectos más importantes

sobre el vaciamiento gástrico dependen de la acción de incretinas, especialmente del inhibidor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y las hormonas pancreáticas glucagón y amilina, y hormonas estimulantes del apetito como la ghrelina y motilina; (17, 18) estas últimas aceleran el vaciamiento gástrico.

Los principales medicamentos con efectos directos sobre la motilidad gastroduodenal utilizados en patologías gástricas como dispepsia y gastroparesia son los siguientes: metoclopramida, domperidona, cisaprida, cinitaprida, bromoprida, cleboprida, levosulpiride, mosaprida, prucalopride, tegaserod, itoprida, acotiamida, entre otros. Estos fármacos ejercen su acción al estimular o antagonizar receptores o neurotransmisores como la acetilcolina (ACh), la dopamina, la motilina y la serotonina. (18) El potencial beneficio de los procinéticos en dispepsia funcional es controvertido. (19, 20) Un metaanálisis demostró mejoría de síntomas, en estudios que incluían la cisaprida, domperidona e itoprida; (19) **sin embargo, otros estudios que no incluyeron cisaprida** no encontraron beneficios. (20)

La seguridad de los procinéticos no es total. La cisaprida fue retirada del mercado por producir complicaciones cardiovasculares. (21) La metoclopramida igualmente tiene efectos adversos, principalmente neurológicos, y no es eficaz para las patologías en las que frecuentemente es utilizada, como dispepsia funcional (DF) o enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE). (22) La domperidona tiene un mejor perfil de seguridad neurológica aunque con potencial riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QT. (23) La acotiamida (ACT) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, que ha estado disponible en Japón desde 2013, y estudios que evalúan su eficacia han demostrado beneficio en pacientes con dispepsia tipo distrés posprandial. (15)

En general, el uso de los procinéticos se basa en sus efectos sobre la motilidad del músculo liso gastrointestinal, asumiendo que en diversas entidades la actividad motora está ausente o disminuida. (24) No obstante, esta es una concepción muy simplista sobre la patogénesis de esas entidades. La gastroparesia es uno de los principales ejemplos, en la que frecuentemente fracasan los procinéticos, (25) y se ha encontrado que, a pesar de que se logre acelerar el tiempo de vaciamiento gástrico, hay poca correlación con la mejoría de los síntomas. (26) De manera similar, la causa del estreñimiento primario o funcional no es solamente movimientos intestinales poco frecuentes, y su corrección resuelve la sintomatología, ya que en

su fisiopatología intervienen de manera compleja otros factores. (27)

## Clasificación

De acuerdo con su estructura química, los procinéticos se clasifican en derivados de benzamidas, bencimidazoles, dihidrobenzofurancarboxamidas, agentes anti-colinesterasas, agentes serotoninérgicos y agonistas de la motilina. (28) Otros son específicos y altamente selectivos, actuando solo en un grupo de receptores, (29) mientras que otros ejercen su efecto mediante la estimulación de, al menos, dos diferentes grupos, y la afinidad por receptores específicos y su selectividad tienen consecuencias en su mecanismo de acción y perfil de seguridad. Fármacos que interactúan con más de un receptor en el tracto GI pueden inducir algunos efectos indeseables e incluso contrarios. (30) Los efectos sobre otros receptores conducirán inevitablemente a efectos secundarios, por ejemplo, la cisaprida genera toxicidad cardíaca por una interacción con el canal del gen humano (hERG). (31) Eventos adversos cardiovasculares llevaron al retiro del tegaserod, al igual que otros fármacos como alosetrón y cilansetrón. (32) Lo anterior ha influido notablemente en el desarrollo de estos, y en la actualidad el objetivo es desarrollar nuevos medicamentos con el mayor grado posible de selectividad al respecto, las agencias reguladoras han elevado el nivel de rigurosidad para su aprobación. (31) En la **Tabla 21.2**, se muestran los principales procinéticos y su clasificación.

Tabla 21.2. Clasificación de los procinéticos

	<b>Indicaciones</b>	<b>Dosis</b>
<b>Antagonistas D2</b>		
Metoclopramida	Náuseas y vómito Gastroparesia diabética Enfermedad por reflujo gastroesofágico	5-10 mg por vía oral antes de las comidas y al acostarse. Por vía IV o IM cuando las náuseas son severas. En 2020, se aprobó la presentación intranasal ( <i>spray</i> )
Domperidona	Gastroparesia diabética Dispepsia funcional Enfermedad por reflujo gastroesofágico Náusea, vómito	30-60 mg
Levosulpiride	Enfermedad por Reflujo gastroesofágico Dispepsia funcional	45-150 mg
Itopride	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Dispepsia Funcional, gastroparesia diabética	150-300 mg
<b>Agonistas de serotonina</b>		
Prucalopride	Estreñimiento crónico primario	2 mg/día
Tegaserod	Intestino irritable-estreñimiento	12 mg/día
Mosapride	Dispepsia funcional	15-120 mg/día
Velusetrag	Estreñimiento, gastroparesia	5-30 mg/día
Renzapide	Gastroparesia	0,5-4 mg/día
Naroriapride	Gastroparesia, estreñimiento	30-240 mg/día
<b>Colinérgicos</b>		
Betanecol		
Acotiamida		
<b>Agonistas de motilina</b>		
Eritromicina		
Azitromicina		
<b>Agonistas de ghrelina</b>		
TZP101 (ulimorelina), intravenosa		
Ulimorelin oral		
Relamorelin Subcuánea		

**Fuente:** elaboración propia.

## Antagonistas de dopamina

La dopamina regula diferentes funciones del sistema nervioso central y periférico. Se han identificado cinco tipos de receptores de dopamina. (33) Estos pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G y se dividen en dos subfamilias: la D1 y la D2. A la subfamilia D1 pertenecen los receptores D1 y D5, y a la subfamilia D2 pertenecen los receptores D2, D3 y D4. La activación de los receptores de la subfamilia D1 estimula la motilidad GI, mientras que la estimulación de la subfamilia D2 la inhibe. (34) La activación de estos últimos receptores produce disminución del tono del EEI, reducción de la presión intragástrica y disminución de las contracciones antroduodenales. (15) Los antagonistas de la dopamina (**Tabla 21.1**) bloquean receptores D2 en el sistema nervioso central y entérico; la metoclopramida y la levosulpirida también actúan como agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>, que potencia sus efectos procinéticos, además de un efecto antiemético central. Este grupo de medicamentos tiene efectos secundarios potencialmente graves como síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y arritmias cardíacas. (35)

### Metoclopramida

Este es el medicamento prototipo antagonista de los receptores 2 de la dopamina (D2), además de agonista de 5-HT<sub>4</sub> y un antagonista débil del receptor de 5-HT<sub>3</sub>. (36-39) Mejora el vaciamiento gástrico al intensificar las contracciones

del antro y disminuye la relajación postprandial del fundus. (38) La inhibición de los receptores periféricos D2 explica su efecto procinético y en los D2 del sistema nervioso central (SNC), en el área postrema de la médula, su actividad antiemética y sus efectos adversos extrapiramidales. (36) Los D2 periféricos son estimulados por la apomorfina. (36, 37) También aumenta el tono de reposos del esfínter esofágico inferior, simultáneamente con el esfínter pilórico y el bulbo duodenal. (37) Adicionalmente, también antagoniza débilmente los receptores tipo 3 de la serotonina. (37) Desde 1979, este medicamento está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) por vía oral y parenteral para el tratamiento de náuseas y vómito en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en la quimioterapia, y por su efecto procinético en el tratamiento de la gastroparesia. (39, 40) Recientemente, después de 40 años, la FDA aprobó la forma intranasal para el manejo de la gastroparesia diabética, ya que por esta ruta puede ser sistémicamente absorbida, sin el impedimento de la gastroparesia, y con este *spray* podría administrarse incluso durante los episodios de náuseas y vómito activos evitando hospitalizaciones. (41) Asimismo, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia por un tiempo no superior a 12 semanas, a menos que los pacientes tengan un beneficio terapéutico que supere los riesgos. Los efectos secundarios incluyen ansiedad, inquietud y depresión, hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QT. (42)

Los efectos secundarios extrapiramidales, incluida la distonía, ocurren en el 0,2 % de los pacientes, y la discinesia tardía en el 1 %. (42) En un estudio observacional que incluyó 479 informes de efectos secundarios extrapiramidales asociados con la metoclopramida, las distonías agudas fueron más probables en niños, adultos jóvenes y mujeres; las reacciones parkinsonianas fueron más probables en adultos mayores. (43) Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. En pacientes que no pueden tolerar los medicamentos orales, la metoclopramida puede administrarse por vía subcutánea; aunque la experiencia es limitada, la dosis de metoclopramida es 5-10 mg tres veces al día. (44) El aerosol nasal de 15 mg equivale a 10 mg de metoclopramida oral. Un estudio en 285 pacientes encontró que la metoclopramida intranasal era útil para el alivio de los síntomas principalmente en mujeres. (45) Efectos adversos adicionales incluyen reacciones distónicas agudas, torticolis, trismos, distonía, opistótonos, crisis oculogírica, acatisia (sensación de temblor o inquietud muscular e incapacidad para permanecer sentado), laringoespasmio, y disquinesia tardía, que puede ser irreversible. (46, 47) Este temido efecto adverso motivó una alerta de la FDA (*black box*), (48) que produjo un gran descenso en su utilización en USA. La incidencia de este temible efecto adverso oscila entre 1-15 %. (36) Factores de riesgo asociados con mayor riesgo de DT son género femenino, insuficiencia renal, edad avanzada, diabetes mellitus, desórdenes del movimiento. (36)

La metoclopramida también puede producir síntomas de enfermedad de Parkinson, hiperprolactinemia y síndrome neuroléptico maligno (SNLM). (49) Aunque el SNLM es el más raro, también es el más grave por sus serias manifestaciones clínicas: hipertermia, alteración de la conciencia, inestabilidad autonómica, taquicardia, diaforesis, palidez, rigidez, incontinencia, pulso y presión sanguínea irregulares, taquicardia, arritmias cardíacas, elevación de creatinquinasa. (49) Ante cualquiera de esos efectos adversos, el medicamento debe ser discontinuado y, en el caso del SNLM, administrarse dantroleno. (49) Los efectos adversos neurológicos se pueden presentar hasta en el 25 % de los pacientes. (49) La hiperprolactinemia puede producir los siguientes efectos: ginecomastia, galactorrea, amenorrea, impotencia, hipogonadismo, disminución de la eficacia de los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina). (50) Se ha descrito que puede aumentar la absorción de la aspirina. (51) Por este extenso espectro de efectos adversos, consideramos que la metoclopramida debería utilizarse en casos muy seleccionados y por períodos cortos.

### Domperidona

Este es un antagonista de la dopamina y su eficacia en la gastroparesia diabética es similar a la de la metoclopramida. (52) Cruza menos la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, conlleva menores efectos extrapiramidales, (53) aunque puede afectar aquellas áreas que no tengan esa barrera y también las áreas

involucradas en el control de la temperatura, así como también la liberación de prolactina. (53) No obstante, al ser mejor tolerada que la metoclopramida también puede causar hiperprolactinemia y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas con dosis superiores a 30 mg/día, especialmente en pacientes mayores de 60 años. (54) Por lo anterior, es necesario un trazo electrocardiográfico al inicio y durante el tratamiento. La domperidona debe suspenderse si el QT corregido es  $> 450$  ms en hombres y  $> 470$  ms en mujeres. (55) Un estudio de casos y controles mostró un mayor riesgo de muerte súbita, en pacientes con dosis diarias  $> 30$  mg (OR: 11,4, IC: 95 %, 1,99-65,2). (56) Una investigación similar (57) también encontró mayor riesgo en desenlaces combinados de muerte súbita cardíaca y arritmia ventricular grave, en pacientes mayores de 60 años (OR: 1,64, IC: 95 %, 1,31-2,05).

## Levosulpirida

Este es el enantiómero de la sulpirida, (58) de doble mecanismo de acción. Es un antagonista de los receptores D2 en el músculo liso gastrointestinal y, por tanto, aumenta la actividad motora al dejar libre a la acetilcolina sin el efecto relajante de la dopamina (58-60) y adicionalmente es agonista de los receptores 5HT<sub>4</sub> de la serotonina localizados en las terminaciones presinápticas de las neuronas colinérgicas del plexo mientérico, con lo que se libera acetilcolina aumentando la motilidad intestinal. (58-60) Con esas acciones,

aumenta el vaciamiento del estómago y de la vesícula biliar. (61-63) En diversos estudios controlados doble ciego y dos estudios no comparativos realizados en un total de 308 personas (voluntarios sanos) (64) y pacientes con dispepsia funcional o gastroparesia diabética, (65-68) la mayoría con protocolos de 25 mg tres veces al día durante 3 a 4 semanas, se documentó en todos reducción significativa en el tiempo de vaciamiento gástrico. (67, 68)

Otros diferentes estudios, muchos de ellos realizados en Italia, donde el uso de levosulpirida lleva más de 20 años, demostraron alta eficacia en el control de los síntomas y un adecuado perfil de seguridad. (59) En una revisión sistemática realizada para evaluar la eficacia terapéutica y tolerabilidad en 840 pacientes con dispepsia funcional, hubo eventos adversos en 11 %, la mayoría de ellos leves, con necesidad de suspensión en ocho pacientes (0,9 %). (59) A dosis de 25 mg 3 veces/día se logra disminución del tiempo de vaciamiento con alivio de los síntomas similar a la cisaprida en pacientes con dispepsia. (65) Recientemente, en un metaanálisis en red que comparó la eficacia en el control global de síntomas de diferentes medicamentos en dispepsia funcional, la levosulpirida ocupó el primer lugar con un RR 0,49 (IC: 95%, 0,36-0,69). (69)

## Agonistas de la serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una molécula de señalización que ejerce su acción mediante la interacción

con siete subtipos de receptores (5-HT1-5-HT7). (70) La 5-HT es sintetizada por las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central y más del 90 % de su mayor concentración se encuentra en el intestino, específicamente en las células enterocromafines (CEC) de la mucosa GI. (71) Las CEC secretan 5-HT hacia la circulación portal y el lumen intestinal, con lo que se estimula la peristalsis. (71) La estimulación de la mucosa induce la liberación de 5-HT a partir de las CE, activando las neuronas intrínsecas aferentes primarias, que liberan acetilcolina (ACh) y el péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP). (72) Estos neurotransmisores generan mecanismos excitatorios (liberación de ACh y taquininas) e inhibitorias con el óxido nítrico (NO) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que resulta en la contracción del segmento proximal y en la relajación del segmento distal, induciendo la peristalsis. (73) El primer procinético con efecto agonista 5-HT3 y 5-HT4 fue la metoclopramida y se le considera el precursor de los demás derivados de la benzamida. (74)

La cleboprida fue diseñada a partir de la modificación de una cadena amino de la metoclopramida, resultando en un fortalecimiento de la afinidad por los receptores D2 de la dopamina, por lo que, aunque su efecto puede ser más potente, los efectos adversos son mayores debido a un menor umbral neurotóxico. (74) Modificaciones posteriores resultaron en el descubrimiento de potentes procinéticos desprovistos de las propiedades antidopa-

minérgicas, siendo la cisaprida el primer representante de esta familia. (75) La cisaprida es un verdadero procinético panintestinal, pues incrementa la actividad peristáltica esofágica, aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, promueve el vaciamiento gástrico y el tránsito colónico. Por las arritmias cardíacas graves relacionadas con la prolongación del intervalo QT, fue retirada del mercado. (76) Posteriormente, a partir de la estructura de la 5-HT, se diseñaron nuevos agonistas 5-HT4 como el tegaserod, que tiene un residuo de guanidina en lugar de una amina protonada. (77)

Prucaloprida es el primer representante de una nueva clase química, la de los compuestos dihidrobenzofurancarboxamidas, que tiene una alta selectividad por sus receptores 5HT4 intestinales, que le confiere gran seguridad y mínimos efectos adversos. (78) La estimulación de receptores 5-HT3 generan disminución en la contractilidad intestinal, retraso del tránsito colónico y aumento de la absorción intestinal, teniendo un potencial terapéutico en el manejo de la diarrea crónica.

### Cisaprida

Este es un agonista 5HT4 que estimula la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico para líquidos y sólidos. (75) En el grupo de las benzamidas, la cisaprida fue el prototipo. Promueve la liberación de acetilcolina de las neuronas mientéricas con un incremento de la peristalsis esofágica, una mayor presión del esfínter esofágico inferior y acelera el

vaciamiento gástrico. (75, 79) En los ensayos clínicos, la cisaprida demostró beneficios tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo de la gastroparesia y la dispepsia. (79) Es mejor tolerada que la metoclopramida; sin embargo, puede tener interacciones farmacológicas con medicamentos metabolizados por la isoenzima del citocromo P450-3A4 como macrólidos, antifúngicos y fenotiazinas. (80) En los Estados Unidos, la cisaprida solo se utiliza en protocolos de investigación. La dosis de cisaprida no debe exceder 1 mg/kg por día o máximo 60-80 mg diarios, ya que se han observado arritmias cardíacas cuando se prescribe en dosis más altas (> 1 mg/kg por día), o cuando se administra con un fármaco que inhibe su metabolismo. (75, 79) Otros efectos secundarios son dolor abdominal y diarrea. (79)

### Prucalopride

El prucalopride es un agonista 5HT<sub>4</sub> que, a diferencia de la cisaprida y el tegaserod, es un agonista de 5-HT<sub>4</sub> altamente selectivo y de alta afinidad, con baja actividad en otros receptores 5-HT y canales hERG-K, lo que le da una gran seguridad cardíaca. (78, 80) En la actualidad su principal utilización es en estreñimiento crónico primario. El estímulo de los receptores 5HT<sub>4</sub> induce movimientos propulsivos y liberación de agua a la luz del tubo digestivo, con eficacia creciente de acuerdo con la densidad de sus receptores en el colon. (81) En pacientes con estreñimiento mejora significativamente la función intestinal y los síntomas, así como también la satisfacción del pacien-

te y la calidad de vida. (82) Los efectos adversos más comunes informados comparados con placebo son cefalea (25-30 % vs. 2-17 %), náuseas (12-24 % vs. 8-14 %), dolor abdominal (16-23 % vs. 11-19 %) y diarrea (12-19 % vs. 3-5 %). (82) La dosis es 2 mg 1 v/día, y en ancianos se recomienda 1 mg 1 v/día. (83) Recientemente, se ha estudiado en patologías gástricas.

Un estudio de Andrews y cols. (84) evaluaron el beneficio de prucalopride en gastroparesia diabética y encontraron que fue más eficaz que placebo produciendo vaciamiento gástrico más rápido (21,9 ± 6,2 % vs. 40,0 ± 9,2 %) (p = 0,05). En esos pacientes, también fue significativamente mayor la frecuencia media semanal de deposiciones en el grupo de prucalopride (media 10,5 ± 1,8/semana), comparado con placebo (media 7,5 ± 0,8/semana) (p < 0,000). Otro estudio reciente en gastroparesia (85) encontró disminución en el tiempo vaciamiento gástrico para alimentos sólidos en comparación con el placebo (126 ± 13 minutos, p = 0,02). Las subescalas de evaluación del paciente de la gravedad de los síntomas gastrointestinales también mostraron una mejoría significativa con respecto al placebo.

### Tegaserod

Este es un agonista parcial selectivo del receptor 5-HT<sub>4</sub>, con actividad en otros subtipos de receptores de serotonina, histaminérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos u opiáceos. (86) En el tracto GI, produce aumento de la motilidad y modulación del dolor. (87) En voluntarios

sanos, 6 mg 2 v/día, por vía oral durante 3-14 días, produjo aumento del vaciamiento gástrico más eficazmente que el placebo ( $p < 0,05$ ). (88) En el esófago también ha sido evaluado produciendo aumento de la velocidad peristáltica ( $p < 0,001$ ) con disminución de la presión contráctil distal ( $p < 0,05$ ); sin embargo, no aumentó el bolo líquido o sólido. (88) Su principal indicación clásicamente han sido mujeres con SII con estreñimiento, en quienes consistentemente ha demostrado eficacia comparado con placebo, (89) y también estreñimiento primario, en el que la eficacia también ha sido demostrada como superior a placebo (1,54 IC: 95 % 1,35-1,75). (90) Ensayos controlados en voluntarios con SII han confirmado que tegaserod en dosis terapéuticas no tiene efectos relevantes sobre la duración del intervalo QT o cualquier otro parámetro del ECG. (90)

En general, el tegaserod es bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza (9 %) y diarrea (15 %). La mayoría de los episodios de diarrea son leves, se presentan durante la primera semana de tratamiento y se resuelven sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los estudios también han demostrado que el uso prolongado de tegaserod no se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos. (91, 92) La FDA originalmente lo aprobó en 2002 para el tratamiento de mujeres con SII-estreñimiento. Sin embargo, Novartis, el fabricante del medicamento, lo retiró voluntariamente del mercado estadounidense en 2007, por

posibles efectos secundarios graves, principalmente cardiovasculares. Recientemente la FDA aprobó su reintroducción para la misma indicación de SII con estreñimiento. La revisión evaluó datos clínicos de 29 ensayos controlados con placebo, así como fuentes de resultados del tratamiento recientemente disponibles, encontrando mejoría de síntomas en mujeres luego de cuatro semanas de tratamiento sin aumento en el número de reacciones adversas en comparación con placebo. (93) Hasta el momento, no hay estudios en gastroparesia o dispepsia funcional

### Mosaprida

Este medicamento es un derivado de benzamida, que actúa como un agonista selectivo de 5-HT<sub>4</sub> en el tracto gastrointestinal, y no parece tener una afinidad significativa por los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopamina D<sub>2</sub> o adrenérgicos (alfa 1 o alfa 2). (94) Se han hecho estudios para evaluar la eficacia de mosaprida para el tratamiento de dispepsia funcional. (94) El estudio prospectivo más importante con 566 pacientes comparó con placebo tres dosis de mosaprida (5 mg dos veces al día vs. 10 mg dos veces al día vs. 7,5 mg tres veces al día) durante seis semanas. (95) Por intención de tratar (ITT) no hubo diferencias en los síntomas entre el placebo y cualquiera de los tres grupos de tratamiento con mosaprida. (95) Todos los demás estudios en DF tienen grandes limitaciones metodológicas, pues son estudios no controlados y han encontrado eficacia limitada en pacientes con gastroparesia diabética.

### Velusetrag

Este es un agonista selectivo de 5-HT<sub>4</sub>. Un reciente estudio de fase II multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con gastroparesia diabética con dosis orales de 5, 15 o 30 mg 1 v/día durante 7 días, (96) incluyó 34 sujetos y la dosis de 30 mg aumentó significativamente la proporción de sujetos con una reducción  $\geq 20\%$  en el tiempo de vaciamiento gástrico en comparación con placebo (52 % vs 5 %,  $p = 0,002$ )

### Naronaprida

Este es un agonista selectivo de 5-HT<sub>4</sub> que estimula la motilidad y el tránsito colónico. En estudio de fase II ha demostrado beneficio en pacientes con estreñimiento crónico, presentando un incremento en el número de deposiciones espontáneas, comparado con placebo. (97)

### Relamorelin

Este es un agonista de ghrelina con efectos proquinéticos. (98) Los resultados preliminares en pacientes con gastroparesia o estreñimiento son prometedores. (98) En un estudio no controlado, los efectos de relamorelin sobre el vaciamiento gástrico fueron de 15 a 130 veces más potentes que la ghrelina natural, aumentando la frecuencia de las contracciones motoras antrales distales, sin inhibir la acomodación gástrica o inducir saciedad. (99) Con dosis de 20-100  $\mu\text{g}$  sc hubo mejoría del vaciamiento gástrico. (100) Un estudio que comparó los efectos de relamorelin con placebo, en pacientes con

gastroparesia, a dosis de 10  $\mu\text{g}$  dos veces al día, durante cuatro semanas, demostró en el grupo de intervención un menor tiempo de vaciamiento gástrico y una disminución de los síntomas como saciedad precoz y vómitos (60 %). (101) No obstante los resultados mencionados, en este momento, se puede considerar que no hay suficiente claridad, ya que el rango de dosificación es muy amplio siendo probable que el beneficio se pudiera lograr con dosis no tan altas. Además, en algunos pacientes hubo episodios de descompensación glucémica documentados luego del inicio de tratamiento. (100)

### Agonistas del receptor de motilina

La motilina es un péptido de 22 aminoácidos sintetizados en las células endocrinas de la mucosa duodenal que se libera en forma cíclica para estimular el complejo motor migratorio gástrico. (102) El receptor de la motilina es una proteína G localizada a lo largo de todo el sistema nervioso entérico, con menor densidad desde el estómago hacia la porción intestinal. (103) Los antibióticos macrólidos como la eritromicina estimulan directamente a los receptores de motilina en el músculo liso del tubo digestivo. La eritromicina se considera el agente procinético intravenoso más efectivo. Se puede utilizar en pacientes con hemorragia digestiva alta para promover el aclaramiento de residuos hemáticos y optimizar la visualización durante la endoscopia alta y evitar repetir el procedimiento por inadecuada visualización de la mucosa y aumentar la

hospitalización. (104) La última guía del Colegio Americano de Gastroenterología recomienda una infusión de 250 mg de eritromicina, 20-90 minutos previos. (104) Esta es una recomendación condicional, con muy baja calidad de la evidencia. (104) No impacta ni modifica el riesgo de resangrado. (104) Este antibiótico aumenta el vaciamiento gástrico, disminuye el volumen del fundus gástrico, aumenta las contracciones del antro y produce coordinación antroduodenal. (105, 106)

Otros antibióticos del mismo grupo, como azitromicina y claritromicina, también muestran actividad agonista de motilina. (107) La eritromicina tiene una vida media más larga, menos interacciones farmacológicas y menos propensión a desarrollar prolongación del QT. Este grupo de medicamentos desarrolla rápidamente taquifilaxia, por lo que su uso a largo plazo es desaconsejado. (108) En una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos con eritromicina oral como tratamiento de la gastroparesia, el 43 % de los pacientes presentaron mejoría de los síntomas. (109) Los estudios incluidos fueron de pocos pacientes, y corta duración ( $\leq 4$  semanas). La taquifilaxia a la eritromicina y los posibles efectos secundarios impiden utilizarla en la gastroparesia. Los efectos secundarios incluyen toxicidad gastrointestinal, ototoxicidad, inducción de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QT y muerte súbita. (110)

La azitromicina tiene una vida media más larga y menos efectos adversos gas-

trointestinales e interacciones medicamentosas en comparación con la eritromicina. (111) Este un inhibidor débil de CYP3A4 y, al igual que la eritromicina, puede precipitar arritmias por prolongación del intervalo QT. (112) No hay ECA que comparen directamente azitromicina y eritromicina en pacientes con gastroparesia. En un estudio de casos y controles con 120 pacientes, no hubo diferencias significativas en el tiempo de vaciamiento gástrico entre los pacientes que recibieron azitromicina en comparación con eritromicina. (113)

### Agonistas colinérgicos

Los agonistas colinérgicos estimulan los receptores muscarínicos de tipo M2 en la célula del músculo liso. (114) Recientemente se han investigado las anticolinesterasas, aunque la evidencia de su eficacia en los trastornos de motilidad gastrointestinal es inconsistente. (115)

El medicamento representativo de este grupo de procinéticos fue el betanecol; sin embargo, dejó de utilizarse por sus efectos secundarios e la introducción de nuevas moléculas. (116) La neostigmina es utilizada principalmente por vía parenteral y para tratamiento a corto plazo de la pseudoobstrucción colónica aguda (Síndrome de Ogilvie) y estreñimiento refractario. (117) La piridostigmina, administrada por vía oral, ha sido empleada en el estreñimiento crónico. (118) Ninguno de estos medicamentos se ha investigado para el tratamiento de los trastornos de motilidad del estómago.

## Acotiamida

La acotiamida (ACT) fue aprobada como parte del tratamiento de dispepsia funcional en Japón. Ejerce su efecto procinético mediante el aumento de la liberación de acetilcolina actuando como antagonista de los receptores muscarínicos tipos 1 y 2 en el sistema nervioso entérico; además, inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa. (119) Puede actuar directamente sobre el intestino y también indirectamente a través del eje intestino-cerebro. (120) En una reciente revisión sistemática y reciente metaanálisis, (121) se encontró que la acotiamida es superior al placebo en mejoría global de los síntomas (RR: 1,29, IC: 95 %, 1,19-1,40,  $p < 0,00001$ ) y en el alivio en pacientes con dispepsia funcional tipo distrés postprandial (RR: 1,29, IC: 95 % 1,09-1,53,  $p = 0,003$ ), pero no fue eficaz en dispepsia funcional tipo dolor (RR: 0,92 IC: 95 %: 0,76-1,11,  $p = 0,39$ ). (121) Los eventos adversos fueron similares entre ambos grupos. No obstante, la limitación con esta molécula fue la dosificación de tres veces al día, lo que tenía el potencial de afectar la adherencia a largo plazo. Por lo anterior, se desarrolló acotiamida de liberación prolongada (ER) 300 mg. (122) En un estudio, 219 pacientes con DF fueron aleatorizados para recibir acotiamida ER 300 mg una vez al día, o acotiamida de 100 mg tres veces al día durante cuatro semanas. (123) La tasa de respuesta global fue 92,66 % y 94,39 %, respectivamente. Ambas presentaciones mejoraron significativamente la gravedad de los síntomas. La tasa de eventos adversos fue de 7,9 % comparado

con un 9,2 % en el grupo comparador y el más común fue cefalea. (123)

## Itopride

Este es un procinético que actúa antagonizando los receptores D2 de la dopamina e inhibiendo la acetilcolinesterasa. (124) Presenta un mejor perfil de seguridad, en virtud de que no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que exhibe una menor proporción de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, genera una discreta elevación en los niveles de prolactina y no tiene efectos arritmogénicos. (124) En un ECA mejoró significativamente los síntomas en pacientes con DF, y mostró una mayor tasa de respuesta que el placebo. (125) Sin embargo, posteriormente se informó que la itoprida no era superior al placebo en DF para el control global de los síntomas. (126) Un metaanálisis que incluyó nueve ensayos clínicos con 2.620 pacientes con DF, tuvo 1.372 casos en tratamiento con itoprida y 1.248 casos con placebo u otros fármacos. (127) La mejoría global con itoprida tuvo un RR 1,11 (IC: 95 % 1,03-1,19,  $p = 0,006$ ) y menores síntomas posprandiales (RR: 1,21, IC: 95 % 1,03, 1,44,  $p = 0,02$ ) y disminución de la llenura precoz (RR: 1,24, IC: 95 % 1,01-1,53,  $p = 0,04$ ). Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

## Evidencia clínica de la eficacia de procinéticos

La efectividad de los procinéticos frente a placebo en dispepsia funcional es controvertida. (128, 129) Una reciente

revisión sistemática, que incluyó 24 ensayos clínicos controlados aleatorizados con un total de 3.178 casos demostró beneficio significativo de los procinéticos versus placebo con una reducción del riesgo relativo (RRR) de 33 % (IC95 % 18-45) y un NNT de 5 (IC95 % 4-10). (128) La mayoría de los ensayos incluían cisaprida y, cuando se elimina ese procinético, el NNT es 12, que es más alto que el de los IBP y el de los antidepresivos, que son 10 y 6, respectivamente. (129) Otro metaanálisis que compara los procinéticos con los IBP en el tratamiento de la DF también tiene conclusiones disimiles. (139) Ese metaanálisis incluye 29 estudios con 10.044 participantes en los que se compararon seis procinéticos con placebo. Este monumental trabajo encontró que los procinéticos significativamente reducen los síntomas globales de DF con RR 0,081 (IC: 95 % 0,74-0,89) y un NNT de 7. No obstante esos resultados favorables, el índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) es de 91 % y los estudios incluidos son de baja calidad. Cuando se elimina cisapride, persiste la eficacia de los procinéticos en la mejoría global de los síntomas, en comparación con placebo RR 0,87 (IC: 95 % 0,80-0,94). En 10 de esos estudios, se compararon diferentes tipos de procinéticos entre sí; el comparador más utilizado fue domperidona, 10 mg por tres veces al día (ocho de los 10 estudios). Hubo una puntuación de síntomas postratamiento significativamente mejor en otros procinéticos, en comparación con domperidona, pero no hubo diferencias en la reducción de los síntomas globales. (130)

Los procinéticos también han sido evaluados en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en combinación con IBP. En una revisión sistemática y metaanálisis del 2021, (131) que incluyó 16 estudios con 1.446 participantes (719 en el grupo de IBP más procinéticos y 727 en el grupo de monoterapia con IBP), encontró que la combinación produjo una reducción significativa de los síntomas globales de ERGE, independientemente del tipo procinético. Además, se encontró que el tratamiento con IBP más procinéticos durante al menos cuatro semanas era más eficaz que el IBP solo, con respecto a la mejoría global de los síntomas. (131) Sin embargo, no hubo mejoría de la calidad de vida. Los eventos adversos observados en respuesta al tratamiento con la combinación fueron similares al IBP solo. Con base en los estudios previamente mencionados, en la actualidad no hay evidencia de que los procinéticos sean eficaces en dispepsia, y en ERGE podrían ser una opción para adicionar a pacientes refractarios que tengan dosis de IBP, aunque se necesitan más estudios.

## Neutralizantes de ácido y citoprotectores gástricos

### Antiácidos

Los antiácidos son medicamentos muy populares, que se venden sin fórmula médica, tradicionalmente utilizados para el alivio temporal de los síntomas de reflujo

gastroesofágico, de dispepsia e, incluso, para el tratamiento de las úlceras pépticas y, en general, para la “indigestión”. Generalmente los pacientes *motu proprio* los utilizan antes de consultar al médico. La mayoría contienen magnesio o aluminio y algunos también contienen carbonato de calcio o bicarbonato, con presentación en tabletas y suspensión. (132) Neutralizan transitoriamente el ácido del estómago y el que es liberado en el duodeno. Se considera que el beneficio obtenido con ellos se debe a la inducción de prostaglandinas, óxido nítrico, el factor de crecimiento epidérmico y otros mecanismos relacionados con la citoprotección. (133, 134) Estos mecanismos al parecer son más pronunciados con los antiácidos que contienen aluminio. (135) No obstante, hasta el momento no se ha demostrado que pudieran cicatrizar lesiones gastroduodenales.

### Hidróxido de aluminio

En el estómago, el hidróxido de aluminio ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) se disocia en  $\text{Al}^3+$  y  $\text{OH}^-$ ; este último se une a los protones libres, elevando el pH; el resto del compuesto, finalmente produce agua y sales insolubles de aluminio como el  $\text{AlCl}_3$ . (136) Al parecer, el aumento transitorio del pH alivia transitoriamente los síntomas. (137) Las sales de aluminio se excretan en las heces y el 0,1 % se absorbe y llega a la circulación sistémica y se excreta por la orina, pudiéndose acumular en el organismo en casos de insuficiencia renal crónica, y disminuir los fosfatos, por lo que este medicamento debe utilizarse con precaución en esos pacientes. (138) Sin embargo,

hay reportes de casos de diversas complicaciones por el depósito de aluminio en los tejidos de personas con función renal normal. (138, 139) Se ha descrito osteomalacia en niños y adultos previamente sanos por el consumo de hidróxido de aluminio durante largos periodos. Se considera que esta patología probablemente se debe a la hipofosfatemia y depleción de fosfatos en los huesos. (139) Existe controversia sobre la demencia de Alzheimer y aluminio. (138,139) No debe ser administrado concomitantemente con quinolonas, hormonas tiroideas, alopurinol y antifúngicos, (140, 141) porque disminuye la absorción de esos medicamentos, pero podría administrarse dos horas después de estos. Los preparados con aluminio se desaconsejan en casos de diarrea severa por el riesgo de hipofosfatemia. (137)

En relación con la dosis, los antiácidos se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y antes de acostarse. Consideramos que con la disponibilidad de IBP el hidróxido de aluminio no debería ser utilizado por largos periodos para aliviar los síntomas de reflujo, dispepsia o úlceras pépticas, o para evitar complicaciones en usuarios de AINES. Hasta el momento no se ha demostrado que los antiácidos sean más eficaces que un placebo en pacientes con dispepsia (142, 143) y no son recomendados por guías de práctica clínica internacionales. (144) En realidad, son medicamentos en desuso que producen alivio transitorio de síntomas dispépticos y de los síntomas por ERGE, dando una falsa sensación de eficacia y de

control de patologías gastrointestinales superiores.

El alginato de sodio es un antiácido distinto. Los alginatos son polímeros de polisacáridos naturales que, al contacto con el ácido gástrico, forman un gel viscoso de baja densidad y de pH neutro. (145) Con el cambio de pH, el bicarbonato de sodio que contiene libera  $\text{CO}_2$ , el cual queda atrapado en el gel de alginato y lo hace flotar como una balsa. (146) Un estudio realizado con alginato (Gaviscon ®) radiomarcado demostró que este medicamento formó una capa flotante en la parte superior del estómago, neutralizando el ácido y evitando su regurgitación hacia el esófago. (147) Esto no lo hace el hidróxido de magnesio y aluminio. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios sobre la eficacia de este producto en dispepsia, como sí existe para la ERGE, en la que produce

alivio transitorio e inmediato de los síntomas, siendo más efectivo que placebo y antiácidos, pero menos que los IBP. (148)

### Citoprotectores

La mucosa gástrica y duodenal tiene la capacidad de resistir altas concentraciones de ácido, pepsina y bilis. Diariamente el estómago produce 1 L de ácido y frecuentemente su pH puede descender a 1 y en el duodeno a 2. (149) Los mecanismos protectores que permiten mantener la integridad de la mucosa son diversos y complejos e incluyen la barrera mucosa, el epitelio superficial de la mucosa, mediadores vasculares y humorales, mediadores gaseosos como el óxido nítrico (ON), prostaglandinas (PG), monóxido de carbono (Co) y sulfuro de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{S}$ ), y factores de crecimiento y hormonas. (149-152) Estos factores se muestran y comentan en la **Tabla 21.3**.

**Tabla 21.3.** Factores y mecanismos protectores de la mucosa gástrica

<b>Barrera mucosa</b>	La primera línea de defensa es la capa de moco. Este es una sustancia viscoelástica, adherente, por su contenido de mucinas, con un grosor 190-275 $\mu\text{m}$ en el estómago y 170 $\mu\text{m}$ en el duodeno. Tiene 95 % de agua y 0,2-5 % mucinas (codificada por 21 genes), y la predominante es la MUC5a, localizada en la capa más interna. También tiene sales, lípidos, detritus celulares, DNA, Ig A, lisozimas, lactoferrina y, dependiendo de la superficie epitelial, concentración variable de electrolitos (Na, K, Cl $\text{HCO}_3$ , $\text{PO}_4$ , Mg y Ca). La barrera mucosa tiene dos capas: una en la superficie epitelial y otra sobre el lado luminal. La consistencia del moco varía con el pH. El moco gástrico, cuando se secreta, es soluble, pero rápida y progresivamente se convierte en un gel insoluble que recubre la superficie de la mucosa y retarda la difusión de iones y macromoléculas como la pepsina, evitando el daño. La producción de moco es estimulada por PGE2 y la I2 (prostaglandina), que también inhiben directamente la secreción de ácido gástrico por las células parietales.
-----------------------	--

### Epitelio mucoso superficial

El epitelio es una sola capa de células columnares, que secretan bicarbonato que mantienen el gradiente de pH a través de la capa de moco. Su superficie es hidrofóbica y repele el ácido y agentes hidrosolubles. Entre célula y célula hay uniones estrechas con proteínas especiales como la caderina, claudinas y ocludinas. Microorganismos como *H. pylori* pueden destruir o debilitar las uniones estrechas permitiendo el paso de diversos agresores. En el epitelio existen péptidos especiales como los factores “trefoil”. El “trefoil” 2 se aumenta en los sitios lesionados y es importante para la “restitución celular”, un proceso mediante el cual hay migración de las células epiteliales, para reparar los sitios donde hay muerte o daño celular. Este importante mecanismo se inicia a los pocos minutos de la lesión celular.

### Mediadores vasculares y hormonales

El mantenimiento del flujo sanguíneo es fundamental, ya que su disminución impide mantener la homeostasis de las defensas. Múltiples mediadores mantienen el flujo sanguíneo siendo los más importantes las PG, como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y prostaglandina E<sub>2</sub>, y los mediadores gaseosos ON, H<sub>2</sub>S y CO. Las PG además aumentan la secreción de moco y HCO<sub>3</sub>. La PGE<sub>2</sub> tiene cuatro receptores. La activación del 1 y 4, aumentan el moco y HCO<sub>3</sub>. La activación de 3 inhibe la secreción de HCl, porque inhibe la secreción de histamina de la célula enterocromafín “like”. Los AINES bloquean estos mecanismos protectores. El sistema parasimpático aumenta el flujo sanguíneo y el simpático lo disminuye. El ON producido por la ON sintetasa tiene tres subtipos: neuronal, endotelial y la inducible. La endotelial aumenta activa el GMPc que produce vasodilatación con lo cual aumenta el suministro de HCO<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> y nutrientes. También regula la producción de HCl, inhibe agregación de neutrófilos. El H<sub>2</sub>S inhibe peroxidación lipídica, adhesión de leucocitos y es antioxidante, disminuyendo radicales libres; aumenta el flujo sanguíneo, aumenta COX1 y COX2 con aumento de PG. El CO tiene efectos similares y adicionalmente efectos antiapoptótico.

**Fuente:** elaboración propia con base en (149-155).

Los citoprotectores son medicamentos que fortalecen los mecanismos de defensa antes mencionados, sin inhibir sustancialmente la secreción de ácido clorhídrico. Su eficacia depende de su capacidad para inducir la producción de bicarbonato, sulfidrilos, prostaglandinas, y aumentar la producción de moco, además de aumentar el flujo sanguíneo. (149, 150) Los más

importantes y estudiados son el misoprostol, sucralfato, rebamipida, cúrcuma y los mediadores gaseosos, que se describen a continuación.

### Misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub>. Comercialmente conocido como Cytotec<sup>®</sup>, se encuentra en

presentación de tabletas de 100 y 200 microgramos. Es un racemato doble de dos diastereoisómeros que contiene cuatro estereoisómeros preparados en una matriz de hidroxilpropilmetilcelulosa. (152) La citoprotección del misoprostol involucra múltiples mecanismos, de los cuales los mejor documentados son los siguientes: estimulación de la secreción de mucina, fosfolípidos y bicarbonato por las células epiteliales. (151-153) Induce vasodilatación local, aumentando el flujo sanguíneo de la mucosa, con mayor liberación de  $O_2$  a las células epiteliales y, adicionalmente, aumenta la proliferación y la restitución celular (aumento de la migración celular hacia la superficie luminal). (153) Otros efectos es la inhibición de la liberación del factor activador de plaquetas, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), y de la histamina por los mastocitos. (152) Disminuye la adherencia de los leucocitos al disminuir la expresión de moléculas de adhesión. (151) Inhibe débilmente la secreción de ácido clorhídrico, al interactuar con el receptor de prostaglandinas en la célula parietal del estómago. (152) Las diferentes acciones, previamente mencionadas, pueden mediar la cicatrización de las erosiones y úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y por otras causas. (153-155) Por sus propiedades, el misoprostol es recomendado como coterapia para disminuir el riesgo de úlceras y sangrado gastroduodenal en los usuarios de AINES. (156) En los usuarios de AINES, comparado con placebo, el misoprostol disminuye la incidencia de úlceras gástricas en 74 % y

las duodenales en el 53 %. (157) La dosis recomendada es 200  $\mu\text{g}$  cuatro veces al día; sin embargo, se ha encontrado que 400-600  $\mu\text{g}/\text{día}$  tienen eficacia similar y con efectos adversos similares a un placebo. (154, 158-160)

Entre los efectos adversos más importantes se encuentran el dolor abdominal y la diarrea, que son secundarios a la activación de los canales de cloruro intestinal, con los cual se aumenta la secreción de líquidos y cloruro. Otro efecto es la náusea. (153) Por estos efectos, muchos pacientes lo suspenden. Un importante efecto adverso es que en el embarazo está en la categoría X, lo que significa que tanto en humanos como en animales produce serias alteraciones en el feto y, además, puede inducir contracciones uterinas y aborto. Por estos efectos, frecuentemente es utilizado en obstetricia como inductor del parto y como abortivo (antes de la semana 10) y, en muchos países (incluyendo Colombia), su prescripción está muy restringida, ya que es utilizado como abortivo. Al respecto hay protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para embarazos menores o mayores de 12 semanas. (161) El 88 % de las pacientes tienen abortos completos sin necesidad de intervención quirúrgica para completarlos. (162) A raíz de la pandemia de COVID-19, el misoprostol ha tenido un incremento para resolver las dificultades ante la necesidad de un aborto médicamente indicado (162, 163) y con gran satisfacción de las pacientes. (164) En Colombia, sin embargo, este medicamento

como abortivo, se utiliza automedicado obteniéndolo de manera irregular sin prescripción médica. (165)

### Sucralfato

Esta es una sal compleja de aluminio con sucrosa sulfatada. (166) Se activa con el ácido clorhídrico, convirtiéndose en una sustancia viscosa y adhesiva, y sus aniones de sulfato cargados negativamente, selectivamente se unen electrostáticamente a las proteínas cargadas positivamente, que están presentes en las superficies cruentas de erosiones y úlceras gastroduodenales. (166) De esta manera, el sucralfato forma una barrera que impide la penetración del ácido y de la pepsina, limitando el daño por esas sustancias. (166) También adsorbe las sales biliares y evita su efecto nocivo en las lesiones de la mucosa gastroduodenal. (166, 167) Debido a que necesita 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, así como también el uso concomitante de inhibidores de bomba de protones (IBP). Nunca debe combinarse con IBP, ya que no se activaría.

El sucralfato estimula la secreción de bicarbonato de sodio, la secreción de moco, la síntesis de prostaglandina E2, la liberación de tromboxano 2 y también el factor de crecimiento epidérmico. (166) Se administra principalmente por vía oral en dosis de 1 g cuatro veces al día; por su pobre solubilidad, se absorbe menos del 5 % y, por lo tanto, tiene mínima o nula toxicidad

sistémica. (167, 168) Su acción se inicia dentro de 1 y 2 horas y 1 g neutraliza 14-16 mEq de ácido. (167) Está disponible en tabletas de 1 g y suspensión. (166) Es bien tolerado con mínimos efectos adversos, siendo el estreñimiento el principal efecto adverso, que se presenta en el 2 % de los pacientes. (167) No obstante su mínima absorción, no hay estudios sobre su acumulación y la toxicidad del aluminio en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se desaconseja utilizarlo en esos pacientes, ya que podría producirse sobrecarga de aluminio. (168) De igual manera se desaconseja utilizarlos con hidróxido de aluminio, para evitar incremento en los niveles de aluminio con los efectos descritos. (168)

Se ha utilizado para diferentes patologías del tracto digestivo superior, fundamentalmente para la dispepsia (169) y profilaxis de úlceras y sangrado en usuarios de AINES, aunque es inferior a los inhibidores de bomba de protones (IBP) y estos son los de elección para esa profilaxis (véase *infra*). También se ha utilizado para profilaxis de úlceras de estrés y sangrado en pacientes intubados en la unidad de cuidados intensivos. (170) En esta indicación parece ser similar a los IBP y con menos riesgos de colonización bacteriana. (170) Su prescripción para las patologías gástricas prácticamente ha desaparecido, para el tratamiento de la gastritis por reflujo alcalino, que ocurre en pacientes con alteración del esfínter pilórico causado por piloroplastia, gastrectomía parcial (Billroth I o II). (171, 172) Otros usos son

heridas epiteliales, mucositis orofaríngea inducida por quimioterapia (suspensión), proctopatía por radioterapia (suspensión, aplicada en enemas), colitis por desviación (segmento de colon desfuncionalizado pos colostomía), enfermedad de Behcet (suspensión). (173-175)

### Rebamipida

La rebamipida es una droga derivada de quinolona, gastroprotectora desarrollada en Japón y utilizada para el tratamiento de úlceras pépticas gastroduodenales en India y Asia. (176) En el estómago de ratas induce la expresión de ciclooxigenasas 2 (COX2), aumentando la síntesis de prostaglandinas; neutraliza radicales libres derivados del estrés oxidativo y también inhibe la activación de neutrófilos. (177) Se ha demostrado que activa el factor de crecimiento epidérmico y el factor estimulante de crecimiento de hepatocitos y, en modelos experimentales, reduce la apoptosis y la inflamación. (178, 179) Por sus propiedades antiinflamatorias derivadas del aumento de los mecanismos de defensa de la mucosa, que permiten mantener la integridad tisular, en 1988 se consideró como un medicamento “biorregulador”. (180) Este medicamento ha sido utilizado en gastroenterología por más de 30 años, en patologías del esófago, estómago e intestinos. En ensayos clínicos, rebamipida ha demostrado protección contra lesiones mucosas gastrointestinales inducidas por AINES. (181) Asimismo, puede prevenir úlceras gástricas cuando se utiliza con AINES y también disminuye los síntomas gastrointestinales asociados con

el consumo de esos medicamentos. (182) Cuando se compara con misoprostol hay mayor cumplimiento y menos efectos colaterales. (182, 183)

En Japón, el tratamiento con IBP más rebamipida se ha convertido en la terapia estándar para acelerar la cicatrización de las úlceras gástricas que se producen después del tratamiento del cáncer gástrico temprano con disección endoscópica de la submucosa (ESD). (183, 184) La combinación es superior al IBP solo para la cicatrización de las úlceras grandes que se derivan de la ESD. (185) El IBP tendría menos eficacia en los casos de gastritis atrófica en los que hay mínima secreción de ácido y, en esos, la actividad citoprotectora del rebamipida tendría mayores ventajas. (185) Cuando se compara rebamipida mas esomeprazol versus rebamipida mas vonoprazán, no hubo diferencias significativas en la cicatrización de las úlceras gástricas post ESD. (186)

Un metaanálisis reciente corroboró la superioridad de rebamipida mas IBP para proteger contra las úlceras gástricas mayores de 20 mm, inducidas por ESD a las cuatro semanas, pero no a las ocho semanas. (187) Más recientemente, en un modelo porcino vivo, se investigó la inyección de una solución de rebamipida al 2 % directamente en la submucosa durante la ESD versus inyección de solución salina. (188) Al final del estudio, no hubo diferencias con respecto a los desenlaces técnicos entre los dos grupos, así como tampoco efectos adversos en los diferentes

animales. En contraste, el puntaje de cicatrización fue significativamente más alto en el grupo de rebamipida comparado con el grupo control a las dos semanas ( $p > 0,027$ ), tres semanas ( $p < 0,034$ ) y a las cuatro semanas ( $p < 0,012$ ). Histopatológicamente, la fibrosis fue significativamente menos extensa en el grupo de rebamipida a las dos semanas ( $p < 0,02$ ) y a las cuatro semanas ( $p < 0,04$ ). Estos hallazgos sugieren que la rebamipida, como una nueva solución para elevar la mucosa en la ESD, tendría menos riesgo de estenosis y una excelente alternativa a otras sustancias más costosas y menos disponibles para este procedimiento.

Este citoprotector también ha sido estudiado con las terapias de erradicación de *H. pylori*. Un reciente metaanálisis de autores rusos encontró que, adicionado a terapia con antibióticos, aumenta la eficacia (OR: 1,70 IC: 95 % 1,31-2,33). Otro metaanálisis de autores japoneses encontró hallazgos similares. (189) Entre sus efectos adversos se han descrito náuseas, vómito, dolor y malestar abdominal, mialgias y riesgo de trombosis. (152)

### Bismuto

Los compuestos de bismuto se introdujeron en la medicina en 1697. (190) Existen varias sales como subcitrato, subsalicilato, subnitrato y subgalato. (190) Inicialmente se utilizaron para diversas patologías infecciosas como *Clostridium difficile*, Bacteroides, Pseudomonas, diarrea del viajero y sífilis. (191) En Estados Unidos, el Pepto-Bismol fue utilizado

para el tratamiento de la dispepsia y la diarrea, y más tarde para la diarrea del viajero. (190) Fue el primer medicamento utilizado para erradicar *H. pylori* y hoy en día se utiliza de manera importante en combinación con antibióticos para erradicar ese microorganismo. (191, 192) Al interactuar con el HCl produce oxocloruro de bismuto, que es el producto más activo para eliminar ese microorganismo (193) y este año se acaba de demostrar que el subcitrato de bismuto tiene efectos tóxicos directos sobre *H. pylori*, independientemente de la supresión de ácido gástrico por los IBP. (194) Además de sus efectos como antimicrobiano, también tiene otros que permiten catalogarlo como un citoprotector. (195) Entre sus importantes efectos citoprotectores, se destacan los siguientes: a) se une a la base las úlceras e impide el daño progresivo del ácido y la pepsina, b) atrapa sales biliares, c) estimula la biosíntesis de prostaglandinas, d) suprime la biosíntesis de leucotrienos, e) inhibe enzimas, f) estimula la producción de moco, g) estimula el crecimiento epitelial lateral y h) estimula el factor de crecimiento epitelial. (195)

### Gases citoprotectores

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) representan uno de los medicamentos más prescritos en el mundo; sin embargo, utilizados por periodos prolongado, pueden tener efectos adversos en el tracto gastrointestinal (196) (véase "Profilaxis de daño gástrico inducido por AINES"). Las principales complicaciones gastroduodenales son erosiones y úlceras que pueden

complicarse con sangrado o perforación y además de causar anemia crónica por sangrado. (196, 197) A nivel del intestino delgado y el colon, pueden tener incluso complicaciones más frecuentes que en el tracto digestivo superior. (197) Las principales alteraciones complicaciones con sus respectivas incidencias son las siguientes: aumento de la permeabilidad (60-70 %), inflamación intestinal (60-70 %), pérdida de sangre y anemia (30 %), malabsorción (40-70 %), úlceras mucosas (30-40 %), complicaciones que ameriten hospitalización (0,3-0,9 %), diafragmas del intestino delgado y obstrucción (menos del 1 %). La utilización rutinaria de la videocápsula endoscópica ha permitido identificar y entender la magnitud de esta nueva epidemia. (198)

La patogénesis de las alteraciones intestinales es compleja y, además de los daños estructurales derivados por esos medicamentos *per se*, también participan el estrés y la microbiota del individuo. (199) Por lo anterior, cada día se investiga la posibilidad de desarrollar AINES “más amigables”. Con el reciente descubrimiento de que ON, H<sub>2</sub>S y CO contribuyen a mantener la integridad gastrointestinal, hoy existe la posibilidad terapéutica de combinar los AINES con esas moléculas gaseosas, que son liberadas para disminuir el riesgo de daño gastrointestinal. (200) Varios estudios preclínicos y clínicos han demostrado eficacia y beneficios con esta estrategia farmacológica, convirtiéndose en una opción muy prometedora para el futuro próximo.

## Inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico

### Antagonistas de los receptores 2 de la histamina (Anti H<sub>2</sub>)

La histamina es un poderoso estimulante de la secreción gástrica; sin embargo, los antagonistas del receptor 1 (Anti H<sub>1</sub>) solo tienen actividad antialérgica y ninguna acción sobre la secreción de ácido en la célula parietal del estómago. (201) La actividad sobre la secreción de ácido se ejerce a través de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, localizados en la membrana basolateral de la célula parietal. (202) La interacción de esos receptores H<sub>2</sub> con la histamina, proveniente de mastocitos y células endocrinas como las células “entero cromafín like” de la mucosa oxíntica gástrica, (203) aumentan los niveles del AMP cíclico y este a su vez estimula la ATPasa H-K (bomba de protones), que induce la secreción de H<sup>+</sup> en intercambio con el potasio (K). (203) La histamina es considerada el principal estímulo paracrina de la secreción de ácido (202, 203) y la gastrina es el principal estímulo para su liberación. (202)

A comienzos de la década de 1970 se sintetizó la metiamida, el primer anti H<sub>2</sub>, (203) que tenía eficacia superior a un placebo, para el alivio sintomático de la epigastralgia y la cicatrización de las úlceras pépticas; sin embargo, fue retirado por severos efectos tóxicos en la médula

ósea, debido a la actividad de su grupo tiourea. (203) Posteriormente, el grupo de tiourea fue reemplazado por “ciano-guanidina”, que dio origen a la cimetidina (Tagamet®), con la que se revolucionó totalmente el manejo de las úlceras pépticas. (201, 203) La cimetidina fue sintetizada por el farmacólogo británico Sir James Black, en los laboratorios de Smith, Kline and French, y se comercializó en 1976 en el Reino Unido como Tagamet®. (204) Por la invención de la cimetidina y el propranolol, James Black obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1988. El premio Nobel de ese año fue compartido con Gertrude B. Elion (farmacóloga y bioquímica, quien sintetizó medicamentos contra el cáncer) y George H. Hitchings (farmacólogo y bioquímico, quien descubrió 6 mercaptopurina, alopurinol y trimetoprim y otros). (204) El premio Nóbel se les concedió por el “descubrimiento de importantes principios para el tratamiento medicamentoso”. El éxito logrado con cimetidina estimuló la generación de nuevos anti H2 y surgieron la ranitidina, famotidina y nizatidina, utilizados a nivel mundial. (201, 203) Posteriormente, se produjeron otros dos anti H2, la roxatidina y lafutidina, comercializados en Japón y en Asia. (203)

Además del bloqueo de la secreción de ácido, esos anti H2 tienen otras acciones particulares tales como modulación del sistema inmune (cimetidina), estimulación salival (nizatidina) y estimulación de la producción del moco gástrico (roxatidina y lafutidina). (201) Los anti H2 quími-

camente tienen similitud estructural con el anillo imidazol de la histamina y cada uno tiene un anillo central diferente: cimetidina (imidazol), ranitidina (furano), famotidina y nizatidina (thiazol). (201-203) Clásicamente se han denominado antagonistas del receptor H2 y algunos propusieron que en realidad debían considerarse “agonistas inversos”, ya que si bien se une al receptor de la histamina (agonista), induce una respuesta farmacológica opuesta, mientras que un antagonista no da ninguna respuesta. (2)

Utilizados por largos periodos, estos medicamentos tienen un efecto regulador positivo (*up regulation*), induciendo mayor síntesis de los receptores H2, responsable de la taquifilaxis o tolerancia, y también del efecto de rebote al suspenderlos. (202) Todos estos medicamentos progresivamente fueron reemplazados en todas las indicaciones médicas, de supresión de la producción del HCl, por medicamentos más potentes, más eficaces y con mejor perfil de seguridad como son los inhibidores de bomba de protones (IBP).

De todos los anti H2, la ranitidina fue el medicamento más exitoso. Fue descubierta en Inglaterra en 1976 y comercialmente disponible en 1981. (204) Estuvo en Guinness World Records por ser uno de los medicamentos más vendidos en el mundo. En 2016, estudios *in vitro* encontraron que la ranitidina podría originar N-nitrosodimethylamine (NDMA), una sustancia capaz de producir cáncer en animales. (205, 206) En voluntarios sanos

que consumen ranitidina, los niveles de NDMA en orina se elevan 400 veces y los de nitrosamina cinco veces. (205) Por lo anterior, en 2019, la FDA requirió muestras de ranitidina (207) y, en 2020, fue retirada del mercado. (208) No se sabe con exactitud el origen de la NDMA y se ha considerado que puede ser debida a contaminantes en el proceso de manufactura, (208) o a condiciones adversas durante el almacenamiento (209) o, por ser una sustancia inestable, puede convertir en NDMA a partir de un producto intermedio. (210)

Recientemente en 2021, en un estudio de casos y controles se encontró que la ranitidina aumenta el riesgo de cáncer de vejiga. (211) Los consumidores del medicamento tienen un mayor riesgo que los no consumidores (OR: 1,22 IC: 95 % 1,06-1,40), siendo el riesgo aún mayor después de cuatro años de uso (OR: 1.43, IC: 95 % 1,05-1,94). (211) Estos lamentables acontecimientos eliminaron la ranitidina del arsenal terapéutico actual. La famotidina rara vez se utiliza en la actualidad, pero recientemente ha llamado la atención porque podría tener efectos protectores en COVID-19, aunque la evidencia no respalda tal beneficio. (212, 213)

## Inhibidores de la bomba de protones

Sin lugar a duda, los inhibidores de bomba de protones (IBP) representan uno de los avances más significativos de la farmacología gastrointestinal en las últimas déca-

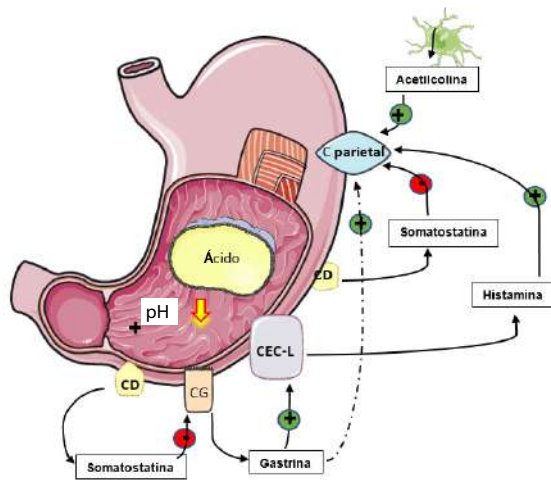
das, (2) ya que ha disminuido notablemente las hospitalizaciones y mortalidad por úlceras pépticas y el control de la mayoría de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (1, 2, 214) Hoy en día son la piedra angular para el manejo de las patologías que hacen parte de las enfermedades ácido-pépticas. (1, 2, 214, 215) Sin estos medicamentos, los pacientes con ERGE tendrían mayor deterioro de la calidad de vida. El primer IBP sintetizado fue el omeprazol, en 1985, que es una mezcla racémica, con un isómero S y un isómero R; en el 2003, se sintetizó el esomeprazol, compuesto por dos isómeros S, en lugar de la mezcla racémica del omeprazol. (216, 217) El isómero S es más estable y provee una mejor inhibición de ácido Y. Al respecto, diversos estudios han demostrado que tiene más eficacia que otros IBP en elevar el pH gástrico más tiempo en 24 horas encima de 4. (218) Estos medicamentos son los más prescritos en gastroenterología y están entre los cinco más vendidos en Estados Unidos (USA). (219) En ese país, las ventas anuales superan 7.000 millones de dólares y, a nivel mundial, supera los 13.000 millones, sin incluir las ventas libres sin prescripción médica. (214, 219) El omeprazol fue el primer IBP desarrollado (1985) y está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. (220)

### Efecto de inhibidores de bomba de protones

Los IBP son medicamentos potentes y altamente selectivos de la enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-adenosintrifosfatasa (ATPasa), localizada en la célula parietal del estóma-

go. (2, 221) Esta enzima cataliza el paso final en la secreción de ácido clorhídrico en respuesta a estímulos neurocrinos, paracrinos y endocrinos. (217) Estos estimulan sus respectivos receptores localizados en la membrana basolateral de la célula parietal y responden a la estimulación de la acetilcolina, histamina y la gastrina. (8) La gastrina es un potente activador de las células enterocromafines que liberan histamina, que a su vez activa el receptor localizado en la superficie basolateral de la célula pa-

rietal. (2, 221) El paso final en la secreción de ácido gástrico es la activación de la enzima  $H^+$ ,  $K^+$  ATPasa, comúnmente referida como la bomba de protones. (222) La bomba de protones intercambia los iones de hidrógeno intracelulares por iones de potasio luminales para mantener así la electroneutralidad intracelular. (223) La estimulación de la enzima  $H^+$ ,  $K^+$  ATPasa es la vía final común para la secreción ácida. (224) En la **Figura 21.2**, se muestran los mecanismos de la secreción normal de ácido. (225)



**Figura 21.2.** Fisiología de la secreción ácida.  
**Fuente:** adaptado de (225).

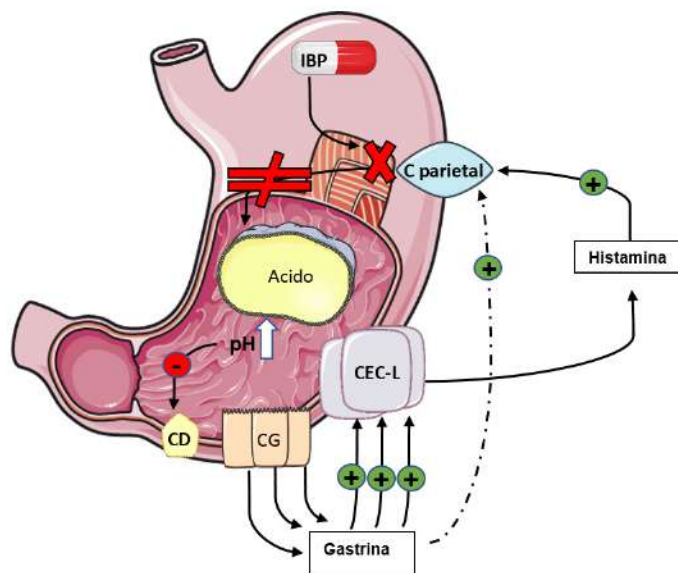
Los antagonistas de los receptores de histamina solo bloquean uno de los primeros pasos de la secreción ácida, (218) adicionalmente quedando libres otros sitios que estimulan la secreción de ácido como el receptor de acetilcolina y el de la gastrina. Lo anterior explica su ineficacia en lograr aumentar el pH intragástrico en los niveles requeridos para controlar las diferentes enfermedades ácido-pépticas. (226)

Por el contrario, los IBP bloquean la vía final común, (227) independientemente del estímulo. Se unen covalentemente a las bombas de protones que se activan por cualquier estímulo, bloqueando la secreción de ácido y, por tanto, elevando el pH intragástrico. (228) El aumento de la secreción de ácido inhibe la retroalimentación negativa de la somatostatina sobre las células G del antro (CG), lo que in-

duce hipergastrinemia. (229) La gastrina ejerce un efecto trófico sobre la mucosa del estómago, causando hiperplasia de células enterocromafines (CEC-L). (222)

Los alimentos estimulan la secreción ácida, activando el 80 % de las células parietales, por lo que los IBP idealmente deben administrarse 30 minutos antes de las comidas. (230) Las bombas de protones son resintetizadas en 36-90 horas. (230) Los IBP son prodrogas, que tienen cubierta entérica que se degrada y libera el medicamento en la segunda porción del duodeno, de ahí se absorbe y van a la circulación sistémica y, cuando las bombas de protones se activan y producen ácido clorhídrico, los IBP ingresan a su canalículo secretor. (231) Químicamente, los IBP son bases débiles y se concentran en

el sitio más ácido de la economía, como es el canalículo de las células parietales del estómago. (232) En ese sitio son “protonados” y se convierten en “sulfenamida”, que es la sustancia activa que se liga a residuos de cisteína de la subunidad alfa de la célula parietal. (243) Todos los IBP se unen a la cisteína 813 y cada uno se une a una segunda cisteína (Omeprazol a la 882, lansoprazol a la 321, pantoprazol a 892, etc.). (232, 233) Su vida media es cerca de una hora, pero la duración de la inhibición del ácido es de aproximadamente 48 horas por su acción irreversible sobre la  $H^+$ ,  $K^+$  ATPasa. (231) No todas las bombas se activan simultáneamente, la máxima supresión de la secreción ácida se logra después de cinco días. (232) En la **Figura 21.3**, se muestran los mecanismos básicos de acción de los IBP. (225)



**Figura 21.3.** Mecanismo de acción y efectos de los IBP.

**Fuente:** adaptada de (225).

Los IBP son clasificados como de primera generación (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), los cuales son metabolizados en la enzima CYP2c19 del citocromo P450, y de segunda generación (esomeprazol y rabeprazol), que no son metabolizados en ese sistema enzimático. (233) Con base en el polimorfismo genético del CYP 2C19, las personas se clasifican como metabolizadores lentos o pobres, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. (233-235) En los pacientes metabolizadores rápidos, las dosis convencionales de los IBP de primera y segunda generación pueden ser menos eficaces en la erradicación de *H. pylori* (236) y el control de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. (235) En Colom-

bia, más del 80 % de las personas son metabolizadores rápidos y ultrarrápidos (234, 235), lo que podría impactar la eficacia en algunas patologías. En el grupo de la Universidad Nacional de Colombia, desde hace más de seis años preferimos el esomeprazol, ya que no es impactados por el tipo de metabolizador. Si se decide utilizar IBP de primera generación, sería recomendable aumentar la dosis de estos. Los diferentes IBP varían en su potencia para inhibir la secreción de HCl. (237, 238) La potencia relativa comparativa de los IBP (237, 238) se muestran en la **Tabla 21.4**. No obstante esas marcadas diferencias, aún no está claro el impacto de estas en la práctica diaria.

**Tabla 21.4.** Potencia relativa de los IBPS convencionales.

Dosis de IBP	Equivalencia con respecto a omeprazol
Pantoprazol 20 mg 4,4 veces menos potente que omeprazol	4,5 mg
Lansoprazol 15 mg 1,11 veces menos potente que omeprazol	13,5 mg
Esomeprazol 20 mg 1,6 veces más potente que omeprazol	32 mg
Rabeprazol 20 mg 1,8 veces más potente que omeprazol	36 mg

**Fuente:** elaboración propia.

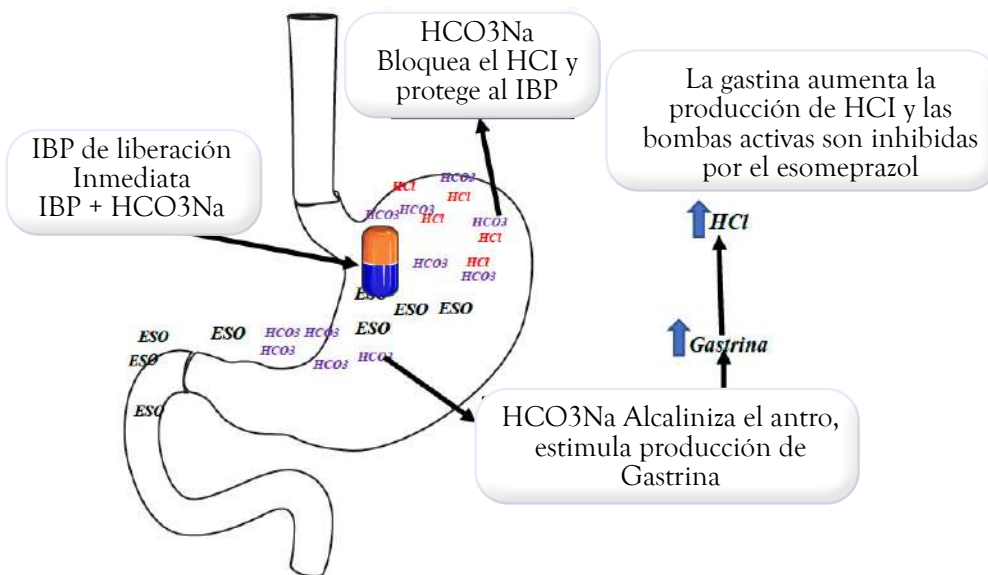
Los IBP convencionales son dispensados en envolturas resistentes al ácido (cubierta entérica), que atraviesan el estómago y son liberados en el duodeno, por lo cual se describen como de liberación retardada, en contraste con los de liberación inmediata, que están “empacados” en una envoltura sensible al ácido, que también

contiene bicarbonato de sodio y se liberan en el estómago. (239) Por su farmacodinamia de deliberación retardada, deben administrarse 30-45 minutos antes de los alimentos. (239) Los alimentos estimulan la producción de ácido y las bombas que se activen son inhibidas por el IBP. (239) Los de liberación inmediata son liberados

en el estómago y el IBP es protegido del ácido, porque el bicarbonato inmediatamente lo neutraliza evitando la destrucción del IBP (240) y, adicionalmente, alcaliniza el antro, con lo cual se estimulan las células G y producen gastrina que a su vez estimula la producción de ácido. (240, 241) La liberación en el estómago acelera la absorción del IBP.

El primer IBP con esta novedosa forma de liberación fue el omeprazol, comercialmente Zegerid (241, 242) y, más recientemente, el esomeprazol. (240, 243) Se ha demostrado que con esta forma de liberación inmediata el esomeprazol actúa en dos minutos versus 80 minutos con el pantoprazol intravenoso (IV previo). Adicionalmente, el pH mayor de 4 y mayor de 6 se mantiene más tiempo en 24 horas. (240) Esta forma de liberar el esome-

prazol facilita su formulación, ya que se puede tomar en cualquier momento con la condición de que el estómago esté vacío para facilitar el vaciamiento de este y que el esomeprazol llegue inmediatamente al duodeno y se absorba. (240) De esta manera, se puede administrar en ayunas, por la mañana, por la tarde o por la noche, evitando una hora fija de administración (en ayunas) y con esto se evita la falta de adherencia al tratamiento por el olvido del paciente. Esta forma de liberación ha sido aprobada en 2020 en China (243) y en Colombia desde marzo 2016, desarrollado por laboratorio Procaps con el nombre de Ezolium® (comunicación personal de la Dra. Patricia Mantilla). Los estudios en voluntarios sanos han demostrado la seguridad del esomeprazol de liberación inmediata. (244) En la **Figura 21.4** se muestra el mecanismo de acción de los IBP de liberación inmediata.



**Figura 21.4.** IBP de liberación inmediata.

**Fuente:** elaboración propia.

Los IBP de tercera generación son inhibidores competitivos de potasio (P-CABS), en la ATPasa  $H^+K^+$ , y los actualmente utilizados son como el vonoprazán y el tegoprazán. (245-249) Estos se consideran los IBP más eficaces desarrollados hasta el momento. (250) Los P-CABS, a diferencia de los IBP de primera y segunda generación, no son prodrogas, se unen competitivamente de manera reversible al sitio de unión del potasio en la ATPasa y la máxima inhibición de ácido se logra inmediatamente con la primera dosis. (248) Vonoprazán se comercializa en Japón,

Filipinas, Singapur, Tailandia y Malasia, mientras el genoprazán en Corea del Sur. Se concentran 100.000 veces más en el espacio canalicular de la célula parietal que en la sangre, en contraste con 1.000 veces la concentración de los IBP de primera y segunda generación. (249) En el 2021, se han iniciado los ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos, después de los cuales podrían estar disponibles en Occidente. Las principales diferencias entre los IBP de tercera generación y los convencionales (1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> generación) se muestran en la **Tabla 21.5**.

**Tabla 21.5.** Diferencias entre IBP de tercera generación (P-CABS) y los IBP convencionales

<b>P-CABS (inhibidores competitivos de potasio)</b>	<b>IBP convencionales</b>
Actúa directamente después de su protonación en la ATPasa $H^+K^+$	Necesita convertirse en su forma activa sulfenamida
Se unen competitivamente al sitio de unión del $K^+$ en la ATPasa $H^+K^+$	Se unen covalente e irreversiblemente a la ATPasa $H^+K^+$
La duración del efecto depende de la vida media del medicamento en sangre	La duración del efecto depende de la vida media del complejo sulfenamida ATPasa
El efecto máximo se logra con la primera dosis	El efecto máximo se logra después de la 5. <sup>a</sup> dosis
Se concentra 100.000 veces más en el canaliculo de la célula parietal que en la plasma	Se concentra 1.000 veces más en el canaliculo de la célula parietal que en el plasma.

**Fuente:** adaptada de 249.

## Seguridad de los IBP a largo plazo

Desde su introducción en la medicina clínica, en la década de 1980, los IBP han sido considerados medicamentos seguros, estimándose que menos de 1-2 % de los pacientes presentan náuseas, cefalea, dolor abdominal o diarrea que obliguen a

suspenderlos. (251) Sin embargo, en la última década han surgido preocupaciones por la aparición de informes retirados sobre efectos adversos serios de los IBP, cuando se administran por largos periodos. (251) Los efectos adversos serios, frecuentemente imputados a los IBP, se muestran en la **Tabla 21.6**.

Tabla 21.6. Efectos adversos atribuidos al uso prolongado de los IBP

Neumonía  
Infección por *Clostridioides difficile*  
Infarto agudo de miocardio  
Mortalidad aumentada de origen cardiovascular  
Osteoporosis  
Fracturas óseas  
Deficiencias nutricionales  
Cáncer gástrico  
Demencia  
Insuficiencia renal crónica

**Fuente:** elaboración propia.

Diversas alteraciones fisiopatológicas han sido destacadas como causantes o contribuyentes para los diversos efectos indeseables de los IBP, entre las cuales sobresalen las siguientes: (214, 251-255)

- **Hipoclorhidria.** Efecto directo de la supresión ácida, asociado con un mayor riesgo de infecciones, (256) fracturas en pacientes con osteoporosis, (257) malabsorción de nutrientes y vitaminas con repercusiones hematológicas y neurológicas. (258)
- **Idiosincrática.** Efectos secundarios impredecibles. El más relevante es la insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica, secundaria a nefritis intersticial. (259)
- **Interacción farmacocinética.** Relacionada con los efectos sobre el citocromo P450 (CYP450) y sus posibles interacciones medicamentosas. La combinación más estudiada es el uso concomitante con clopidogrel, ante la posibilidad de

interacción con su metabolito activo que genera mayores desenlaces cardiovasculares graves; (260) el resultado de extensas investigaciones y robusta evidencia científica ha desestimado dicha asociación con cualquier IBP. (261)

- **Hipergastrinemia.** Sus implicaciones están relacionadas con los efectos tróficos de la gastrina, provocando la formación de pólipos gástricos. (262) Es discutido si pudiera inducir cáncer gástrico o si actúa como un cofactor, que desencadenan cambios premalignos. Esta asociación hasta la fecha no se ha demostrado con rigor científico. (263, 264) Un tema en particular que actualmente es foco de investigación es la alteración que generan sobre la microbiota intestinal. (265) Un metaanálisis que incluyó 26 estudios observacionales, con 29.382 pacientes, describe un aumento del 74 % (OR: 1,74; IC: del 95 %, 1,40-2,16) en el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano, e infección por enterobacterias y enterococos resistentes a la vancomicina. (266)

A pesar de la existencia de mecanismos potenciales que podrían explicar algunos efectos adversos serios de los IBP, los principales datos sobre los “efectos nocivos” de los IBP han sido obtenidos de bases de datos, analizadas con propósitos administrativos y reclamaciones. (214, 254, 267) En ese tipo de información, no es posible identificar factores de confusión escondidos; son estudios retrospectivos, sin aleatorización, y en los que no se pueden

comparar los expuestos y no expuestos a los IBP. (214, 252, 254-269) Adicionalmente, los estudios observacionales a menudo disparan falsas alarmas, especialmente cuando la fuerza de la asociación es baja (en estudios de casos y controles OR menor a 3 y en estudios de cohorte RR menor a 2). (268) Muchos expertos coinciden en que, hasta el momento, solo se ha encontrado asociación, pero no se ha

demostrado causalidad. (252, 254, 267-269) La demostración de la causalidad requiere el cumplimiento de diversas circunstancias, muchas de las cuales fueron magistralmente descritas por Sir Bradford Hill hace más de medio siglo. (270) En la **Tabla 21.7** se muestran los criterios que Bradford Hill consideró importantes para atribuir a un factor de riesgo una consecuencia.

Tabla 21.7. Criterios de causalidad de Bradford Hill

Criterio	Comentario
Analogía	Exposiciones similares producen el efecto que se está estudiando.
Gradiente biológico	A mayor exposición. mayor incidencia del efecto. Sin embargo, es posible que la sola presencia del factor de riesgo desencadene el efecto.
Coherencia	El hallazgo no contradice lo demostrado.
Especificidad	Otras causas potenciales del efecto no están presentes y, por lo tanto, el potencial factor de riesgo sería la única causa posible del efecto o la consecuencia que se está estudiando.
Temporalidad:	El potencial agente causal debe estar presente antes del efecto,
Fuerza de la asociación	Magnitud del OR (Odds Ratio) y del RR (riesgo relativo).
Consistencia	Los hallazgos coherentes son encontrados por diferentes investigadores en diferentes lugares y con diferentes muestras. En todas las investigaciones los resultados son similares,
Plausibilidad biológica	Es básicamente la fisiopatología o los mecanismos por los cuales los factores de riesgo inducen o producen un efecto. Sin embargo, este criterio puede no estar presente, ya que la fisiopatología es incompleta y lo más frecuente es que no se tengan las explicaciones para todas las alteraciones observadas en medicina y en las ciencias. Lo más frecuente en biología es que se observe un efecto y, por el momento, no se tenga la explicación definitiva de los mecanismos subyacentes que expliquen el problema
Experimento clínico	Evidencia definitiva. Es la forma más rigurosa para demostrar la causalidad o etiología

**Fuente:** elaboración propia.

En la **Tabla 21.8**, se muestran algunos de los datos más importantes sobre el com-

portamiento de los efectos adversos y algunos criterios de Bradford Hill. (270)

Tabla 21.8. Efectos adversos atribuidos a los IBP

Efecto adverso	Plausibilidad Biológica	Fuerza de la asociación OR	Consistencia de la asociación
Riesgo de fractura	Incierto	Débil < 2	Contradictoria
Neumonía	A menor HCl, mayor número de bacterias en el estómago y riesgo de neumonía por broncoaspiración	Débil < 2	Contradictoria
Demencia	Incierta	Débil < 2	Contradictoria
Enfermedad renal crónica	Incierta	Débil < 2	Contradictoria
Infecciones entéricas	A menor HCl, menor destrucción de bacterias infectantes	Moderado 2-4	Consistente
Deficiencia de B <sub>12</sub>	Hipoclorhidria disminuye disociación de B12 de los alimentos	Desconocido	Contradictoria
Deficiencia de calcio	Hipoclorhidria disminuye liberación de calcio ionizado	Desconocido	Contradictoria

**Fuente:** adaptada de (214) y (254).

En la **Tabla 21.8** se puede observar que, en la mayoría de las publicaciones sobre los diferentes efectos adversos, la asociación de estos con IBP es menor de 2 y, además, no todos los estudios coinciden en los resultados. Esto permite inferir que existen sesgos y variables de confusión escondidas y no identificadas. Con la calidad de esas investigaciones no es posible afirmar que los IBP están causalmente relacionados con esas alteraciones. (214, 254) La contradicción entre los diferentes estudios ha estimulado la realización de metaanálisis

sobre los efectos adversos más frecuentemente atribuidos a los IBP. En osteoporosis, un metaanálisis de 2020 no demostró que los IBP produjeran pérdida mineral ósea y se necesitan más estudios; (271) en *Clostridiodes difficile*, tampoco se encontró asociación, (256) al igual que en demencia. (272) En los trabajos previos sobre la asociación entre IBP y demencia, probablemente esta es explicable por la existencia de enfermedades cardiovasculares o depresión, cuya existencia y su tratamiento no fueron adecuadamente controladas en

el análisis en los instrumentos de recolección de datos y el análisis estadístico.

Con respecto a ensayos clínicos, recientemente se ha publicado el único trabajo que prospectivamente estudió la asociación y causalidad de IBP y los diferentes efectos adversos que se les atribuye. (273) Este fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, que incluyó más de 53.000 pacientes (23 % latinoamericanos, incluyendo colombianos). Este monumental trabajo, con seguimiento por tres años, con pacientes que recibían rivaroxabán o aspirina, y que recibieron pantoprazol o placebo, no encontró diferencias entre pantoprazol y placebo con respecto a neumonía, infección por *Clostridioides difficile*, fracturas, atrofia gástrica, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, demencia, hospitalizaciones y todas las causas de muerte, excepto para infecciones entéricas (1,4 % vs. 1 %), con un OR de 1,33 (IC: 95 %, 1,01-1,75). (273)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica merecen un comentario especial, ya que el omeprazol puede asociarse con progresión de la falla renal, con una HR de 7,34 (IC: 95 % 3,94-13,71), según un reciente estudio de Brasil. (274) Los resultados de este estudio implicarían que en pacientes con insuficiencia renal sería prudente establecer la real necesidad de utilizar IBP y, por lo tanto, evitar utilizarlos si no hay indicación. Exceptuando este posible efecto adverso de los IBP, no

hay otros datos que justifiquen suspender los IBP cuando hay indicación real de estos. Sin embargo, sorprende que muchos médicos frecuentemente suspenden o no inician los IBP en patologías con indicación.

Un estudio reciente encontró que la mayoría de los médicos internistas piensa que los IBP tienen múltiples efectos adversos serios y frecuentemente los suspenden en esos casos. (275) Ante esta situación realmente alarmante, los expertos consideran que es importante y urgente que los médicos de cuidado primario sean instruidos sobre las indicaciones correctas e incorrectas de los IBP, así como también enfatizar en que hasta el momento no se ha demostrado que estos medicamentos tengan las consecuencias indeseables, que estudios de mala calidad le han atribuido. (276) Por todo lo anterior, es importante enfatizar en la necesidad de gastroprotección para evitar **úlceras** y sangrado en pacientes con alto riesgo para estos, (277) como se puede observar en la **Tabla 21.9**.

## Indicaciones de los IBP

Las indicaciones y duración de las prescripciones de los IBP, tales como periodos cortos (menor a dos meses), indefinidos y situaciones clínicas en las cuales no están indicados (248, 278), se muestran en las **Tablas 21.9, 21.10 y 21.11**. Las prescripciones incorrectas representan del 60 % de todas las prescripciones de los IBP. (248)

Tabla 21.9. Prescripción de los IBP por periodos cortos (< 2 meses)

Erradicación de <i>H. pylori</i>	Aumenta la concentración y eficacia de los antibióticos. (4)
Úlceras pépticas sangrantes	En estas entidades, se utilizan dosis altas de IBP. La dosis recomendada es el protocolo de Hong Kong. (279) La dosis recomendada es 80 mg IV bolo inicial (omeprazol, pantoprazol o esomeprazol), seguido de 8 mg/hora en infusión continua, hasta cuando se realice la endoscopia digestiva alta. (279)
Úlceras pépticas no sangrantes	
Profilaxis de úlceras de estrés	Hospitalizados en UCI e intubados, TCE severo, quemaduras > 30 % superficie corporal.
Dispepsia funcional	Definida como dolor abdominal > 1 mes con o sin náuseas, vómito, llenura posprandial o llenura precoz, en ausencia de patología estructural evidente a la endoscopia alta o imágenes abdominales según cada caso individual. (7)
Esofagitis eosinofílica sin respuesta a IBP	

UCI: unidad de cuidados intensivos, TCE: trauma craneoencefálico.

**Fuente:** elaboración propia.

Tabla 21.10. Prescripción de los IBP por periodos indefinidos

Esofagitis C y D (Los Ángeles)
Esófago de Barrett
Úlcera péptica idiopática
Profilaxis en consumidores de AINES Anticoagulantes, esteroides, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
Profilaxis en consumidores de aspirina o clopidogrel
Esofagitis eosinofílica con respuesta positiva a IBP
Enfermedad de Zollinger Ellison

**Fuente:** elaboración propia.

Tabla 21.11. Patologías sin indicación de IBP (> 60 % prescripciones)

<b>Pancreatitis aguda o crónica</b>	
<b>Cirrosis descompensada</b>	En cirrosis avanzada están contraindicados por el riesgo de predisponer a peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática. En pacientes con cirrosis y ligadura de várices, los IBP disminuyen el riesgo de resangrado y muerte dentro de 30 días de la ligadura. (280)

## Hospitalizados en sala general

“Polimedicados”	Pacientes con cuatro o más medicamentos para enfermedades sistémicas
Laringitis péptica	Los síntomas de reflujo laringo-faríngeo, incluyendo disfonía y “laringitis péptica” tienen múltiples causas y mecanismos patogénicos. (281) Sin embargo, no se ha demostrado que el reflujo gastroesofágico sea una de esos. (282) El NNT de los IBP para “laringitis péptica” es infinito. (283) Nadie se podría mejorar.
COVID-19	Se ha encontrado que los IBP se asocian con 79 % de mayor riesgo de COVID-19 severo. (284)

Fuente: elaboración propia.

En conclusión, los IBP son medicamentos esenciales y el estándar de oro para el manejo de las diferentes patologías ácido-pépticas. Los múltiples efectos adversos que se les atribuyen no han sido demostrados y, hasta el momento, solo se han encontrado asociaciones, pero no causalidad. En la mayoría no se cumplen los criterios de causalidad de Bradford Hill. Es necesario que los médicos tengan conocimiento de las indicaciones correctas de los IBP, así como evitar su prescripción innecesaria, que lamentablemente representa más del 60 %.

### Desprescripción de los IBP: concepto de indicaciones

La desprescripción es un proceso planeado y supervisado para disminuir o suspender un medicamento, que pueda causar daño o no tener beneficio o eficacia. (285) Contrario al concepto popular, no es un proceso al azar en pacientes “polimedicados”. La desprescripción se basa en el hecho de que los medicamentos, además de sus beneficios, también pueden tener efectos adversos o pueden

estar siendo utilizados en patologías o situaciones para los cuales no han demostrado beneficios y, adicionalmente, son muy costosos para este último escenario. (225, 286) La inadecuada prescripción de IBP representa 1-84 % de todas las prescripciones, dependiendo del país y la metodología utilizada para determinarla. (287) Sin embargo, es por lo menos del 50 %. (287) Existen diferentes guías sobre cómo debe hacerse la desprescripción de los IBP después de un uso de cuatro semanas, en pacientes libres de síntomas. (225) La importancia de un protocolo para desprescribir un IBP está relacionada con el hecho de que, después de su uso prolongado, existen elevados niveles de gastrina en sangre y la suspensión abrupta del medicamento puede generar hipersecreción ácida de rebote con diferentes consecuencias como el empeoramiento de los síntomas, aparición de úlceras complicadas con sangrado, etc. (225) Existen guías de práctica sobre la forma de llevar a cabo esta conducta. (288, 289) Los principales pasos para describir un IBP se muestran en las **Figura 21.5** y **21.6**.

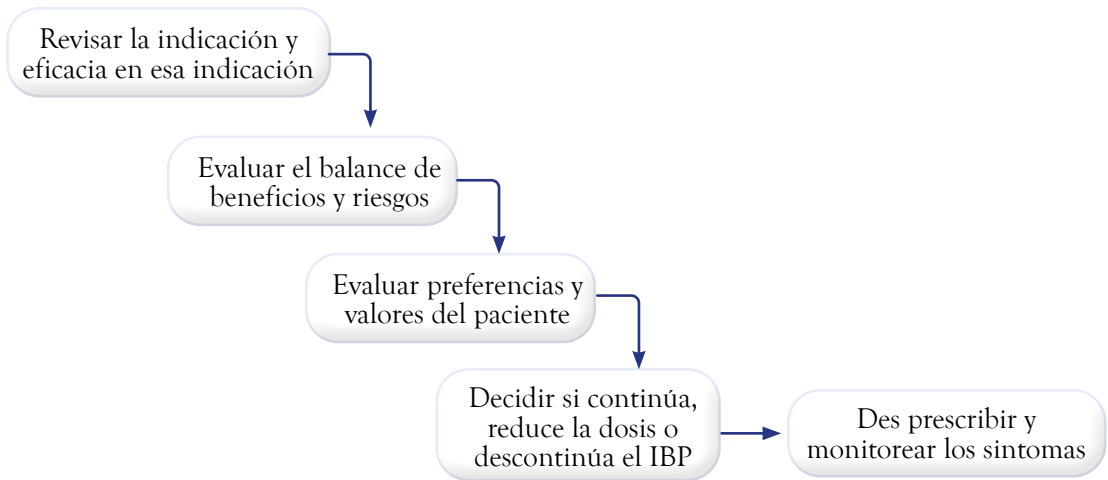


Figura 21.5. Pasos para describir un IBP.

Fuente: elaboración propia.

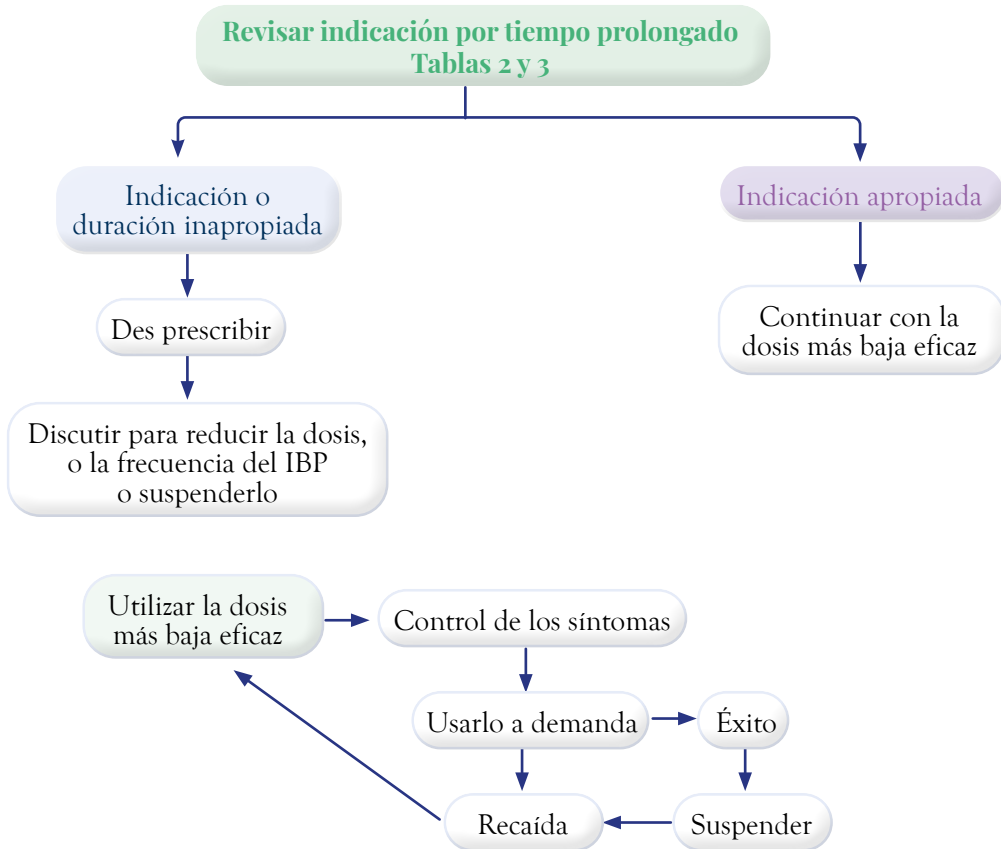


Figura 21.6. Evaluación de la desprescripción del IBP.

Fuente: elaboración propia.

## Profilaxis de gastropatía producida por AINES

Los AINES son medicamentos utilizados diariamente a nivel mundial por más de 30 millones de personas. (290) Su amplia utilización y popularidad se deben a sus diferentes acciones, como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. (290) Adicionalmente, la aspirina (ASA) a dosis bajas se utiliza como antiplaquetario y también tiene efectos adversos en la mucosa gastrointestinal. (290) La mucosa gastrointestinal posee diversos mecanismos de defensa, dentro de los cuales las prostaglandinas (PG) son fundamentales. En el ser humano hay dos formas funcionales de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), encargadas de generar las prostaglandinas. (291-293) La COX-1 es una enzima constitutiva, que se

expresa de manera estable en la mayoría de las células, cuya función es mantener integridad y la homeostasis de los tejidos, codificada en el cromosoma 9. (293) La COX-2 no es constitutivamente expresada en el tracto gastrointestinal, por lo cual se le llama “inducible”, para destacar que es producida, en respuesta a polisacáridos bacterianos o endotoxinas, así como también a citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) o factores de crecimiento (mitógenos), (292, 293) y es codificada en el cromosoma 1. (292) Estas dos proteínas tienen homología en 50-60 %. (291, 292) Estas enzimas inducen la síntesis PG a partir del ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de las membranas celulares. (293) En la **Figura 21.7** se muestran los pasos fundamentales para la síntesis de las prostaglandinas y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

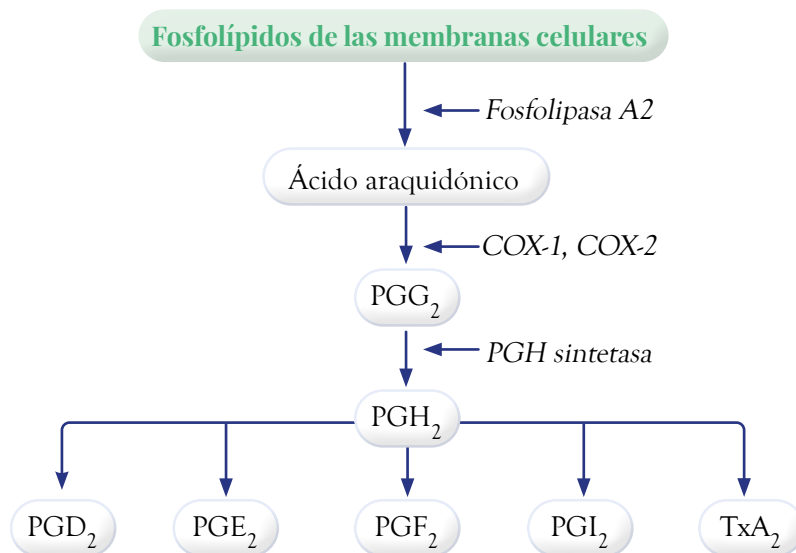


Figura 21.7. Síntesis de prostaglandinas y tromboxano (TXA<sub>2</sub>)

Fuente: elaboración propia.

Los AINES pueden clasificarse como selectivos o no selectivos. (293) Los que inhiben ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) son los no selectivos y alteran más profundamente la producción gástrica de PG. (293) Los inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs) tienen menor efecto lesivo sobre la mucosa gástrica, ya que preservan mejor la producción de PG al inhibir en menor medida la COX-1 que los no selectivos. (293) Por la inhibición que también pueden hacer a la COX-1, los Coxibs tienen el potencial de lesionar también la mucosa gastroduodenal, (293) aunque en menor medida que los no selectivos.

El daño gastrointestinal producido por los AINES y la aspirina puede ser por un efecto tóxico (directo) o sistémico. (294) El daño directo está relacionado con su naturaleza química. En general son ácidos carboxílicos débiles solubles en lípidos, con un pKa que varían desde 3,50 (aspirina) a 4,85 (ibuprofeno), por lo cual no son ionizados en el pH ácido del estómago y pueden absorberse a través de la mucosa gástrica; al ingresar a esta, que tiene un pH neutro, son atrapados y producen destrucción de la mucosa, (294) ya que provocan alteraciones mitocondriales con desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y disminución de la producción de ATP, daño a la capa lipídica, necrosis y apoptosis del epitelio gástrico y, además, aumento de la permeabilidad intestinal. (294, 295)

Esta toxicidad es independiente de la inhibición de la síntesis de PG y mucho menos importante que los daños mediados

sistémicamente, los cuales se deben a la inhibición de la COX-1 y COX-2. (296) Esta inhibición finalmente producirá alteración de los mecanismos citoprotectores de las PG tales como disminución de la producción de moco, de bicarbonato, disminución de la proliferación celular y disminución del flujo sanguíneo. (291-293) Este mecanismo sistémico implica que los AINES dañan la mucosa gastrointestinal independientemente de la forma de liberación oral o parenteral, incluso tópica y, por tanto, independientemente de que tengan o no cubierta entérica. (291, 297-300)

Existe variabilidad individual con respecto al grado en que los AINES inhiben las isoenzimas COX-1 y COX-2, así como también en la eficacia e incidencia de efectos adversos. (301, 302) Recientemente se ha demostrado que la microbiota intestinal directamente causa modificaciones de los AINES o indirectamente puede influir en su absorción o metabolismo, ya que también puede regular la maquinaria enzimática del huésped o los procesos que influyen en la farmacodinamia y farmacocinética de esos medicamentos. (303) A su vez, los AINES pueden impactar directamente en la composición y el funcionamiento de la microbiota e inducir disbiosis que a su vez podría influir tanto en la eficacia como en los efectos adversos de los AINES en todo el tracto gastrointestinal. (295-303) Hasta el momento no existe alguna estrategia que elimine los efectos adversos gastrointestinales de los AINES. Sin embargo, expertos y guías

internacionales recomiendan profilaxis en los pacientes con riesgo para complicaciones gastrointestinales superiores. (304,

305) En la **Tabla 21.12** se muestran los factores de riesgo y la estratificación del riesgo.

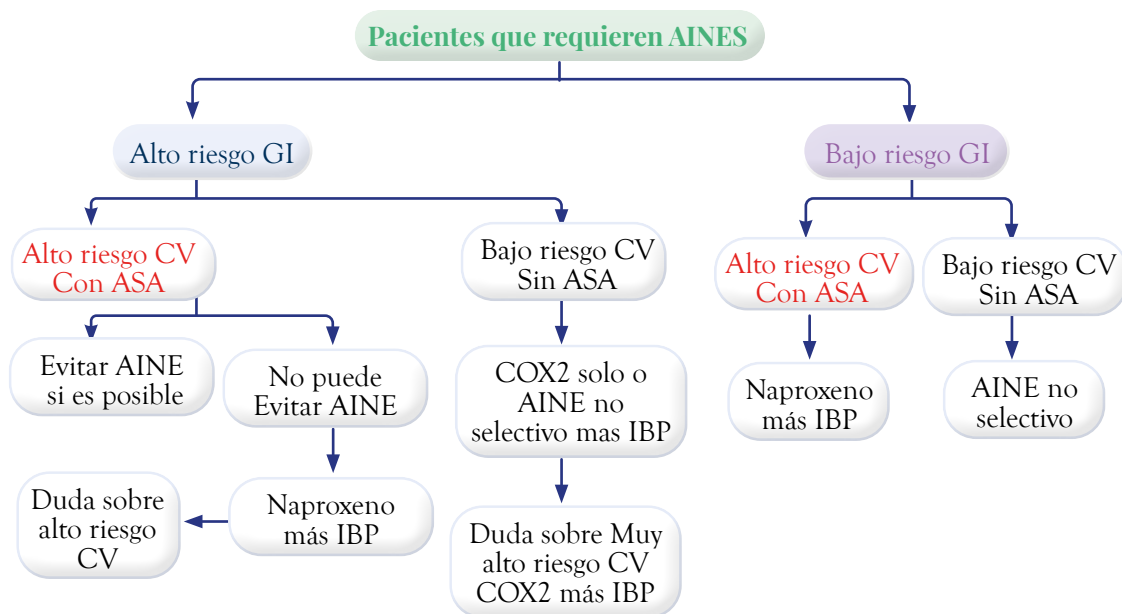
**Tabla 21.12.** Factores de riesgo y estratificación de riesgo de toxicidad GI por AINES

<b>Cuatro factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antecedente de úlcera péptica no complicada</li> <li>2. &gt; 65 años</li> <li>3. Alta dosis de AINES</li> <li>4. Uso concomitante de esteroides, anticoagulantes o aspirina incluyendo bajas dosis</li> </ol>
<b>Estratificación del riesgo</b>	
<b>Alto</b>	Historia de <b>úlcera</b> previa complicada o tres factores de riesgo
<b>Moderado</b>	Uno o dos factores de riesgo
<b>Bajo</b>	Un factor de riesgo

**Fuente:** elaboración propia.

A su vez los pacientes que requieren AINES se clasifican como alto y bajo riesgo gastrointestinal (GI) y alto y bajo riesgo cardiovascular (CV); con base en esa

estratificación, el Consenso Canadiense sobre AINES y Gastroprotección (306) recomienda el algoritmo que se muestra en la **Figura 21.8**.



**Figura 21.8.** Algoritmo sobre gastroprotección.

**Fuente:** elaboración propia.

En la práctica diaria, a todos los pacientes a quienes se va a iniciar AINES o aspirina por primera vez se les debe erradicar *H. pylori*, (6) y siempre que reciba AINES sea no selectivo o selectivo COX-2 debe recibir IBP. Hasta el momento no se ha encontrado diferencias entre los diferentes IBP. (307) Otras terapias como antiácidos, sucralfato o misoprostol no tienen la eficacia de los IBP y, por tanto, estos últimos son los medicamentos de elección para profilaxis en usuarios de AINES. (307)

## Referencias

1. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, *et al.* The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307595
2. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological approach to gastric acid suppression: Past, present, and future. *Dig Dis*. 2020;38(2):104-11. DOI: 10.1159/000505204
3. Sovetkina A, Nadir R, Fung J, Nadjarpour A, Beddoe B. The physiological role of ghrelin in the regulation of energy and glucose homeostasis. *Cureus*. 2020;12(5):e7941. DOI: 10.7759/cureus.7941
4. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *GEN*. 2019;73(3):90-8.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
7. Luquez Mindiola A, Otero Regino W, Schmulson M. Diagnostic and therapeutic approach to dyspepsia and functional dyspepsia: what's new in 2019?. *Rev Gastroenterol Perú*. 2019;39 (2):141-52.
8. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://www.gastro-health-now.org/wp/wp-content/uploads/2014/09/WHO-IARC-Report2014.pdf>
9. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2020;7(7):CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub3

10. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093-112. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368
11. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243-50. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200
12. Otero W, Oliveros R, Gomez M, Castaño R. El papel de la endoscopia en la tamización y el manejo de las lesiones precursoras del adenocarcinoma gástrico. En: Castaño R, editor. *Gastroenterología y endoscopia oncológica*. Bogotá: Distribuna; 2019. p. 137-149.
13. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-44. DOI: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949
14. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A, Yuki M, Amano K, Sato H, et al. Effects of famotidine, mosapride and tansospirone for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(S2):37-41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02472.x
15. Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(2):66-74.
16. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310721
17. Gudsoorkar V, Quigley EMM. Choosing a Prokinetic for Your Patient beyond Metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 2020;115(1):5-8. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000463
18. Gallego D, Ortega O, Arenas C, López I, Mans E, Clavé P. The effect of levosulpiride on in vitro motor patterns in the human gastric fundus, antrum, and jejunum. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):879-90. DOI: 10.1111/nmo.12788
19. Pittayanoun R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6

20. Tack J, Van den Houte K, Carbone F. The unfulfilled promise of prokinetics for functional dyspepsia/postprandial distress syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):204-6. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000072
21. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, *et al.* Systemic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745-67. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x
22. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222-32. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0222.
23. Giudicessi JR, Ackerman MJ, Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: A focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):e13302. DOI: 10.1111/nmo.13302.
24. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156(6):1650-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.249
25. Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Is Making the Stomach Pump Better the Answer to Gastroparesis? *Gastroenterology.* 2019;156(6):1555-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.030
26. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44(1):97-111. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.008
27. Vijayvargiya P, Camilleri M. Use of prucalopride in adults with chronic idiopathic constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12(7):579-89. DOI: 10.1080/17512433.2019.1620104
28. Yang H, Ma T. Luminally Acting Agents for Constipation Treatment: A Review Based on Literatures and Patents. *Front Pharmacol.* 2017;8:418. DOI: 10.3389/fphar.2017.00418
29. Chen HT, Goh MH, Pan S. The effect and mechanism of the prokinetic action of cisapride on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterol Jpn.* 1993;28(2):218-23. DOI: 10.1007/BF02779223
30. Rojas-Fernandez C, Stephenson AL, Fischer HD, Wang X, Mestre T, Hutson JR, *et al.* Current use of domperidone and co-prescribing of medications that increase its arrhythmogenic potential among older adults: a population-based cohort study in Ontario, Canada. *Drugs Aging.* 2014;31(11):805-13. DOI: 10.1007/s40266-014-0215-z

31. Quigley EM. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(3):330-6. DOI: 10.5056/jnm15094.
32. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med.* 2012;125(4):381-93. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.026
33. Zheng LF, Song J, Fan RF, Chen CL, Ren QZ, Zhang XL, *et al.* The role of the vagal pathway and gastric dopamine in the gastroparesis of rats after a 6-hydroxydopamine microinjection in the substantia nigra. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;211(2):434-46. DOI: 10.1111/apha.12229
34. Braak B, Booij J, Klooker TK, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The dopaminergic system in patients with functional dyspepsia analysed by single photon emission computed tomography (SPECT) and an alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) challenge test. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(4):642-50. DOI:10.1007/s00259-011-2015-6
35. Valenzuela JE, Dooley CP. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;96:127-36.
36. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653-62. DOI: 10.1586/eem.10.41
37. DiPalma JR. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician.* 1990;41(3):919-24.
38. Harada T, Hirosawa T, Morinaga K, Shimizu T. Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome. *Intern Med.* 2017;56(6):737-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7727
39. Kumar M, Chapman A, Javed S, Alam U, Malik RA, Azmi S. The Investigation and Treatment of Diabetic Gastroparesis. *Clin Ther.* 2018;40(6):850-61. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.04.012
40. O'Brien ME, Cullen MH, Woodroffe C, Kelly K, Burman C, Palmer K, *et al.* The role of metoclopramide in acute and delayed chemotherapy induced emesis: a randomised double blind trial. *Br J Cancer.* 1989;60(5):759-63. DOI: 10.1038/bjc.1989.354
41. Gajendran M, Sarosiek I, McCallum R. Metoclopramide nasal spray for management of symptoms of acute and recurrent diabetic gastroparesis in adults. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021;16(2):25-35. DOI: 10.1080/17446651.2021.1886922
42. Bonetto S, Gruden G, Beccuti G, Ferro A, Saracco GM, Pellicano R. Management of Dyspepsia and Gastroparesis

- in Patients with Diabetes. A Clinical Point of View in the Year 2021. *J Clin Med.* 2021;10(6):1313. DOI: 10.3390/jcm10061313.
43. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J.* 1985;;291(6500):930-2. DOI: 10.1136/bmj.291.6500.930
  44. McCallum RW, Valenzuela G, Polepalle S, Spyker D. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical efficacy and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;258(1):136-42.
  45. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide Nasal Spray Reduces Symptoms of Gastroparesis in Women, but not Men, With Diabetes: Results of a Phase 2B Randomized Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1256-63. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.030
  46. Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(3):379-84. DOI: 10.1177/0091270007312258
  47. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H, Devi R, Du H, Leikin JB. The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):866-72. DOI: 10.1038/ajg.2012.300
  48. Baxter Healthcare Corporation. Medication guide Reglan (Reglan) (metoclopramide injection). Deerfield: Baxter Healthcare Corporation; 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm176362.pdf>.
  49. Gupta S, Nihalani ND. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Primary Care Perspective. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(5):191-4. DOI: 10.4088/pcc.v06n0502
  50. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):929-51.
  51. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2(1):57-63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb00472.x
  52. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):726-33. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.065
  53. Kale H, Fass R. Prokinetic agents and antiemetics. En: Wolfe M,

Lowe R, editores. Pocket Guide to Gastrointestinal Drugs. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. pp. 3-14. DOI: 10.1002/9781118481530.ch1

54. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation*. 2000;102(16):1883-5. DOI: 10.1161/01.cir.102.16.1883
55. Forbes N, Cooray M, Al-Dabbagh R, Yuan Y, Tse F, Liu L, *et al*. Domperidone Prescribing Practices Exposed Patients to Cardiac Risk despite a “Black Box” Warning: A Canadian Tertiary Care Center Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:2937678. DOI: 10.1155/2016/2937678
56. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010;33(11):1003-14. DOI: 10.2165/11536840-000000000-00000
57. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(9):881-8. DOI: 10.1002/pds.2016
58. Serra J. Levosulpirida en el manejo de la dispepsia funcional. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(8):586-90. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.07.002
59. Corazza GR, Tonini M. Levosulpiride for Dyspepsia and Emesis. *Clin Drug Invest*. 2000;19:151-62. DOI: 10.2165/00044011-200019020-00008
60. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Sciba L, Perilli D, Mele MR, *et al*. Effect of D2-dopamine receptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(2):185-9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00369.x
61. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res*. 1996;33(4): 217-26. DOI: 10.1006/phrs.1996.0030
62. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, *et al*. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):561-9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x

63. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, *et al.* The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(6):631-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00341.x
64. Passaretti S, Tosi T, Tittobello A. Effect of levo-sulpiride in gastric emptying in healthy volunteers. *Clin Trials J.* 1990;27(2):100-2.
65. Mansi C, Borro P, Melga PL. Relevance of DA2 dopamine receptors in diabetic gastroparesis: a study with levosulpiride and cisapride. *Digestion.* 1998;59(S3):227.
66. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):613-22. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01180.x
67. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Artículo de revisión: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379-90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x
68. Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, *et al.* Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28(6):317-23.
69. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veettil SK, Mahadeva S, *et al.* Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):8-21. DOI: 10.1111/apt.16072
70. O'Mahony S, Dinan TG, Keeling PW, Chua AS. Central serotonergic and noradrenergic receptors in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2681-7. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2681.
71. Onini M, Vicini R, Cervio E, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, *et al.* 5-HT7 receptors modulate peristalsis and accommodation in the guinea pig ileum. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1557-66. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.005
72. Kim JJ, Khan WI. 5-HT7 receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:396-407. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00396
73. Irving HR, Tan YY, Tochon-Danguy N, Liu H, Chetty N, Desmond PV, *et al.* Comparison of 5-HT4 and 5-HT7 receptor expression and function in the circular muscle of the human

colon. *Life Sci.* 2007;80(13):1198-205. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.12.025

74. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653-62. DOI: 10.1586/eem.10.41.
75. Ziegenhagen DJ, Kruis W. Cisapride treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome is not superior to placebo. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(7):744-9. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03384.x
76. Hennessy S, Leonard CE, Newcomb C, Kimmel SE, Bilker WB. Cisapride and ventricular arrhythmia. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(3):375-85. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03249.x.
77. Chey WD. Tegaserod and other serotonergic agents: what is the evidence? *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(S2):S35-40.
78. Garnock-Jones KP. Prucalopride: A review in chronic idiopathic constipation. *Drugs.* 2016;76(1):99-110. DOI: 10.1007/s40265-015-0518-3
79. Richter JE, Long JF. Cisapride for gastroesophageal reflux disease: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(3):423-30.
80. Sabbatini F, Minieri M, Manzi G, Piai G, D'Angelo V, Mazzacca G. Clinical efficacy and safety of cisapride and clebopride in the management of chronic functional dyspepsia: a double-blind, randomized study. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23(1):1-4.
81. Keating GM. Prucalopride: a review of its use in the management of chronic constipation. *Drugs.* 2013;73(17):1935-50. DOI: 10.1007/s40265-013-0140-1
82. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):741-8. DOI: 10.1038/ajg.2015.115
83. Shi Q, Tan L, Liu C, Wang H, Zhang J, Wang H, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for chronic idiopathic constipation in China: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):311-20. DOI: 10.1186/s12906-019-2741-z
84. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, *et al.* Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e13958. DOI: 10.1111/nmo.13958

85. Carbone F, Van den Houde K, Clevers E, Andrews CN, Papanthanasopoulos A, Holvoet L, *et al* Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1265-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
86. Kale-Pradhan PB, Wilhelm SM. Tegaserod for constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(2):267-77. DOI: 10.1592/phco.27.2.267
87. Beglinger C. Tegaserod: a novel, selective 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist for irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract*. 2002;56(1):47-51.
88. Chey WD. Tegaserod and other serotonergic agents: what is the evidence? *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(S2):S35-40.
89. Fox M, Menne D, Stutz B, Fried M, Schwizer W. The effects of tegaserod on oesophageal function and bolus transport in healthy volunteers: studies using concurrent high-resolution manometry and videofluoroscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(7):1017-27. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03090.x
90. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17(4):CD003960. DOI: 10.1002/14651858.CD003960.pub3
91. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, *et al*. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut*. 2005;54(12):1707-13. DOI: 10.1136/gut.2005.070789
92. Schoenfeld P. Artículo de revisión: the safety profile of tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(S7):25-30. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02182.x.
93. Sloan Pharma, US WorldMeds. Zelnorm™ (tegaserod maleate). For the treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C). Documento de información FDA Joint Meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee: 2018. Disponible en <https://www.fda.gov/media/119013/download>
94. F Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, *et al*. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(10):1566-70. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04723.x

95. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, *et al.* Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: A placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):959-67. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01236.x
96. Kuo B, Barnes CN, Nguyen DD, Shaywitz D, Grimaldi M, Renzulli C, *et al.* Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(10):1090-7. DOI: 10.1111/apt.16344
97. Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(11):1485-97. DOI: 10.1517/13543784.2014.932770
98. Nelson AD, Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Linker Nord S, Bolding A, *et al.* Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1705-13. DOI: 10.1111/nmo.12870
99. Van der Ploeg L, Laken H, Sharma S, Datta R, Halem H, Dong J, *et al.* Preclinical gastrointestinal prokinetic efficacy and endocrine effects of the ghrelin mimetic RM-131. *Life Sci.* 2014;109(1):20-9. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.003
100. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, *et al.* Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diab Care.* 2013;36(1):41-8. DOI: 10.2337/dc12-1128
101. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, Sastre R, Breton C, Spence S, *et al.* Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2016;151(1):87-96. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.038
102. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, *et al.* Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 1992;102(1):97-101. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91788-6
103. Stacher G, Peeters TL, Bergmann H, Wiesnagrotzki S, Schneider C, Granser-Vacariu GV, *et al.* Erythromycin effects on gastric emptying, antral motility and plasma motilin and pancreatic polypeptide concentrations in anorexia nervosa. *Gut.* 1993;34(2):166-72. DOI: 10.1136/gut.34.2.166

104. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):899-917. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245
105. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Symptomatic Management of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(1): 55-70. DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.005
106. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37. DOI: 10.1038/ajg.2012.373
107. Mussa BM, Sood S, Verberne AJ. Implication of neurohormonal-coupled mechanisms of gastric emptying and pancreatic secretory function in diabetic gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(34):3821-33. DOI: 10.3748/wjg.v24.i34.3821
108. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00438-18. DOI: 10.1128/AAC.00438-18
109. Myint AS, Rieders B, Tashkandi M, *et al*. Current and Emerging Therapeutic Options for Gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(11):639-645.
110. Dhir, R, Richter JE. Erythromycin in the short- and long-term control of dyspepsia symptoms in patients with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(3):237-42. DOI: 10.1097/00004836-200403000-00008
111. Moshiree B, McDonald R, Hou W, Toskes PP. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(3):675-83. DOI: 10.1007/s10620-009-1038-3
112. Sutera L, Dominguez LJ, Belvedere M, Putignano E, Vernuccio L, Ferlisi A, *et al*. Azithromycin in an older woman with diabetic gastroparesis. *Am J Ther*. 2008;15(1):85-8. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31814daff6
113. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(4):407-13. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.4.407.

114. Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Bethanechol improves smooth muscle function in patients with severe ineffective esophageal motility. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(4):366-70. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225542.03880.68
115. Mehta R, John A, Nair P, Raj VV, Mustafa CP, Suvarna D, *et al.* Factors predicting successful outcome following neostigmine therapy in acute colonic pseudo-obstruction: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(2):459-61. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03994.x
116. Hillemeier C, McCallum R, Oertel R, Gryboski J. Effect of bethanechol and metoclopramide on upper gastrointestinal motility in the kitten. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(1):134-7. DOI: 10.1097/00005176-198601000-00025
117. İlban Ö, Çiçekçi F, Çelik JB, Baş MA, Duman A. Neostigmine treatment protocols applied in acute colonic pseudo-obstruction disease: A retrospective comparative study. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(3):228-33. DOI: 10.5152/tjg.2018.18193
118. Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR. Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2008;18(4):194-202. DOI: 10.1007/s10286-008-0476-x
119. Tack J, Janssen P. Acotiamide (Z-338, YM443), a new drug for the treatment of functional dyspepsia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(5):701-12. DOI: 10.1517/13543784.2011.562890
120. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, *et al.* Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012, 24(6):540-5. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
121. Xiao G, Xie X, Fan J, Deng J, Tan S, Zhu Y, *et al.* Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Sci World J.* 2014;2014:1-9. DOI: 10.1155/2014/541950
122. Tack J, Pokrotnieks J, Urbonas G, Banciu C, Yakusevich V, Bunganic I, *et al.* Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)- results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil.*

- 2018;30(6):e13284. DOI: 10.1111/nmo.13284
123. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Aoki H, Saito Y, Kato H. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia - 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):618-e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
  124. Choung RS, Talley NJ, Peterson J, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(3):180-7. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00869.x
  125. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832-40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
  126. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008;57(6):740-6. DOI: 10.1136/gut.2007.132449
  127. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371-7. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371
  128. Pittayanoun R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, *et al.* Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):233-43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6
  129. Tack J, Van Der Houte K, Carbone F. The unfulfilled promise of prokinetics for functional dyspepsia/postprandial distress syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):204-6. DOI: 10.14309/ajg.00000000000000072
  130. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD009431. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3
  131. Jung DH, Huh CW, Lee SK, Park JC, Shin SK, Lee YC. A systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.*

2021;27(2):165-75. DOI: 10.5056/jnm20161

132. Konturek SJ. New aspects of clinical pharmacology of antacids. *J Physiol Pharmacol.* 1993;44(3S1):5-21.
133. Gasbarrini G, Andreone P, Baraldini M, Cursaro C, Micaletti E. Antacids in gastric ulcer treatment: evidence of cytoprotection. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1990;174:44-7. DOI: 10.3109/00365529009091929
134. Tarnawski A, Hollander D, Gergely H. Antacids: new perspectives in cytoprotection. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1990;174:9-14. DOI: 10.3109/00365529009091925
135. Konturek SJ, Brzozowski T, Garlicki J, Majka J, Stachura J, Nauert C. Intragastric pH in the gastroprotective and ulcer-healing activity of aluminum-containing antacids. *Digestion.* 1991;49(3):140-50. DOI: 10.1159/000200713
136. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(2):477-88. DOI: 10.1080/21645515.2014.1004026
137. Shon NN, Yarbrough T, Shah AD. Aluminum Hydroxide. 2020 Agosto 21. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
138. Becker LC, Boyer I, Bergfeld WF, Bel-sito DV, Hill RA, Klaassen CD, *et al.* Safety assessment of alumina and aluminum hydroxide as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2016;35(S3):16S-33S. DOI: 10.1177/1091581816677948
139. Woodson GC. An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone.* 1998;22(6):695-8. DOI: 10.1016/s8756-3282(98)00060-x
140. Frost RW, Lasseter KC, Noe AJ, Shamblen EC, Lettieri JT. Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(4):830-2. DOI: 10.1128/AAC.36.4.830
141. Arayne MS, Sultana N, Hussain F. Interactions between ciprofloxacin and antacids--dissolution and adsorption studies. *Drug Metabol Drug Interact.* 2005;21(2):117-29. DOI: 10.1515/dmdi.2005.21.2.117
142. Talley, N.J. Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol Suppl.* 1991;26(S182):47-60.
143. Nyrén O, Adami HO, Bates S, Bergström R, Gustavsson S, Lööf L, *et al.* Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med.*

- 1986;314(6):339-43. DOI: 10.1056/NEJM198602063140603
144. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154
145. Tytgat GN, Simoneau G. Clinical and laboratory studies of the antacid and raft-forming properties of Rennie alginate suspension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):759-65. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02814.x
146. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Artículo de revisión: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):669-90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x
147. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1585-91. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.046
148. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, *et al*. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(5):1-9. DOI: 10.1093/dote/dow020
149. Galura GM, Clavez LO, Robles A, McCallum R. Gastroduodenal injury: role of protective factors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):34. DOI: 10.1007/s11894-019-0701-x
150. Kemmerly T, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(6):642-9. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328365d42e
151. Szabo S. "Gastric cytoprotection" is still relevant. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 (S4):124-32. DOI: 10.1111/jgh.12735
152. Sostres C, Lanás A. Prostaglandins and other mucosal protecting agents. En: Wolfe M, Lowe R, editores. *Pocket Guide to Gastrointestinal Drugs*. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. pp. 44-57. DOI: 10.1002/9781118481530.ch4
153. Fujimori S, Seo T, Gudis K, *et al*. (2009) Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 69(7):1339-46. DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.017
154. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, *et al*.

Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol study group. *Ann Intern Med.* 1993;19(4):257-62. DOI: 10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00001

155. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, *et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162(2):169-75. DOI: 10.1001/archinte.162.2.169
156. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):72838. DOI: 10.1038/ajg.2009.115.
157. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296
158. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, *et al.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(4):241-9. DOI: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001
159. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 1988;2(8623):1277-80. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)92892-9
160. Raskin JB, White RH, Jackson JE, *et al.* Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):344-50. DOI: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004
161. World Health Organization. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018.
162. Jayaweera RT, Moseson H, Gerdtts C. Misoprostol in the era of COVID-19: a love letter to the original medical abortion pill. *Sex Reprod Health Matters.* 2020;28(1):1829406. DOI: 10.1080/26410397.2020.1829406
163. Boydell N, Reynolds-Wright JJ, Cameron ST, Harden J. Women's experiences of a telemedicine abortion service (up to 12 weeks) implemented during the coronavirus (COVID-19) pandemic: A qualitative evaluation. *BJOG.* 2021. DOI: 10.1111/1471-0528.16813

164. Meurice ME, Whitehouse KC, Blaylock R, Chang JJ, Lohr PA. Client satisfaction and experience of telemedicine and home use of mifepristone and misoprostol for abortion up to 10 weeks' gestation at British Pregnancy Advisory Service: A cross-sectional evaluation. *Contraception*. 2021;104(1):61-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.04.027.
165. Moore AM, Blades N, Ortiz J, Whitehead H, Villarreal C. What does informal access to misoprostol in Colombia look like? A mystery client methodology in Bogotá and the Coffee Axis. *BMJ Sex Reprod Health*. 2020;46(4):294-300. DOI: 10.1136/bmj.srh-2019-200572
166. McCarthy DM. Sucralfato. *N Engl J Med*. 1991;325(14):1017-25. DOI: 10.1056/NEJM199110033251407
167. Kudaravalli P, John S. 2021 Mar 31. Sucralfato. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
168. Marks IN. Sucralfato-safety and side effects. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;185:36-42.
169. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Harris A, Innes M, *et al*. Systematic review: antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfato therapy for nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(10):1215-27. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01575.x
170. Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Gnanaraj J. Pharmacological interventions for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a mixed treatment comparison network meta-analysis and a recursive cumulative meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(2):151-8. DOI: 10.1080/14656566.2017.1419187
171. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The update Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
172. McCabe ME 4th, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389-92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034
173. Masuelli L, Tumino G, Turriziani M, Modesti A, Bei R. Topical use of sucralfato in epithelial wound healing: clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(1):25-36. DOI: 10.2174/187221310789895649
174. McElvanna K, Wilson A, Irwin T. Sucralfato paste enema: a new

method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis.* 2014;16(4):281-4. DOI: 10.1111/codi.12507

175. Fernandez OOA, Pereira JA, Campos FG, Araya CM, Marinho GE, Novo RS, *et al.* Evaluation of enemas containing sucralfato in tissue content of muc2 protein in experimental model of diversion colitis. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(2):132-8. DOI: 10.1590/0102-6720201700020012
176. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipida: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-70. DOI: 10.1586/egh.10.25
177. Hojo M; Miwa H; Kikuchi S; Sato N. Do mucosal defensive agents improve the cure rate when used with dual or triple therapy regimens for eradicating *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(2):193-201. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00692.x
178. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipida treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 1998;43(S9):90S-98S.
179. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Suzuki H, Joh T, Yoshikawa T, *et al.* Rebamipida, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690-3. DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2
180. Arakawa T, Watanabe T, Fukuda T, Yamasaki K, Kobayashi K. Rebamipida, novel prostaglandin-inducer accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine. *Digest Dis Sci.* 1995;40(11):2469-72. DOI: 10.1007/BF02063257
181. Park SH, Cho CS, Lee OY. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipida and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(2):148-55. DOI: 10.3164/jcfn.40.148
182. Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, *et al.* Preventive efficacy and safety of rebamipida in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2015;8(4):371-9. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371
183. Kato T, Araki H, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Tomita E, *et al.* Clinical

- trial: rebamipida promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection—a randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):285-90. DOI: 10.1007/s00535-009-0157-0
184. Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Kawakami F, Itoh T, Yoshida M, *et al.* A randomized controlled trial of rebamipida plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol.* 2011;46(5):595-602. DOI: 10.1007/s00535-011-0372-3
185. Araki H, Kato T, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Nakanishi T, *et al.* Combination of proton pump inhibitor and rebamipida, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size >40 mm. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51(3):185-8. DOI: 10.3164/jcfn.12-14
186. Ichida T, Ueyama S, Eto T, Kusano F, Sakai Y. Randomized controlled trial comparing the effects of vonoprazan plus rebamipida and esomeprazole plus rebamipida on gastric ulcer healing induced by endoscopic submucosal dissection. *Intern Med.* 2019;58(2):159-166. DOI: 10.2169/internalmedicine.1146-18
187. Liu J, Xiong Z, Geng X, Cui M. Rebamipida with Proton Pump Inhibitors (PPIs) versus PPIs alone for the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020;28:7196782. DOI: 10.1155/2020/7196782
188. Fujimoto A, Uraoka T, Nishizawa T, Shimoda M, Goto O, Ochiai Y, *et al.* Rebamipida solution: a novel submucosal injection material to promote healing speed and healing quality of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(4):1114-20. DOI: 10.1016/j.gie.2017.09.040
189. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki M. Effect of supplementation with rebamipida for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(S4):20-4. DOI: 10.1111/jgh.12769.
190. DuPont HL. Bismuth subsalicylate in the treatment and prevention of diarrheal disease. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(9):687-93. DOI: 10.1177/106002808702100901
191. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):537-63. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.003
192. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric

ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191-204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

193. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016;65(5):870-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019

194. Chiang TH, Chen CC, Tseng PH, Liou JM, Wu MS, Shun CT, *et al.* Bismuth salts with versus without acid suppression for *Helicobacter pylori* infection: A transmission electron microscope study. *Helicobacter.* 2021;26(3):e12801. DOI: 10.1111/hel.12801

195. Borsch GM, Graham DY. *Helicobacter pylori*. *Handbook of Experimental Pharmacology.* En: Collen MJ, Benjamin SB, editores. *Pharmacology of peptic ulcer disease*, vol. 99. Berlin: Springer-Verlag; 1991. pp. 107-48.

196. Lanas A, Sope F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin N Am.* 2009;38(2):333-52. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.007

197. Watanabe T, Fujiwaral Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol.* 2020;55(5):481-95. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8

198. Lee SP, Lee J, Kae SH, Jang HJ, Jung ES. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on small intestinal injuries as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2020. DOI: 10.1007/s10620-020-06511-z

199. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, *et al.* Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *Gastroenterol.* 2017;52(1):61-71. DOI: 10.1007/s00535-016-1205-1

200. Danielak A, Wallace JL, Brzozowski T, Magierowski M. Gaseous mediators as a key molecular targets for the development of gastrointestinal-safe anti-inflammatory pharmacology. *Front Pharmacol.* 2021;12:657457. DOI: 10.3389/fphar.2021.657457

201. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. *N Engl J Med.* 323: 1672-80. DOI: 10.1056/NEJM199012133232405

202. Sandvik AK, Waldum HL. Aspects of the regulation of gastric histamine release. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;180:108-12. DOI: 10.3109/00365529109093186.

203. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard

- therapy for acid-peptic diseases (2)). *N Engl J Med.* 323(25); 1749-55. DOI: 10.1056/NEJM199012203232507
204. Colaboradores de Wikipedia. Cimetidina [Internet]. Wikipedia. La enciclopedia libre; 2021 [acceso 10 de junio de 2021]. Disponible en <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Cimetidina&oldid=132129024>
205. Pottegard A, Kristensen KB, Ernst MT, Johansen NB, Quartarolo P, Hallas J. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3851. DOI: 10.1136/bmj.k3851
206. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Volumes 1-42. : Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987.
207. White CM. Understanding and preventing (N-nitrosodimethylamine) NDMA contamination of medications. *Ann Pharmacother.* 2020;54(6):611-4. DOI: 10.1177/1060028019892222
208. Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, *et al.* Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2020;68(10):1008-12. DOI: 10.1248/cpb.c20-00431
209. Dyer O. All ranitidine should be discarded, says US drug agency. *BMJ* 2020;369:m1390. DOI: 10.1136/bmj.m1390
210. Wagner JA, Colombo JM. Medicine and media: The ranitidine debate. *Clin Transl Sci.* 2020;13(4):649-51. DOI: 10.1111/cts.12753
211. Cardwell CR, McDowell RD, Hughes CM, Hicks B, Murchie P. Exposure to ranitidine and risk of bladder cancer: A nested case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2021. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001310
212. Sun C, Chen Y, Hu L, Wu Y, Liang M, Ayaz Ahmed M, *et al.* Does famotidine reduce the risk of progression to severe disease, death, and intubation for COVID-19 Patients? A systemic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2021:1-9. DOI: 10.1007/s10620-021-06872-z.
213. Kow CS, Abdul Sattar Burud I, Hasan SS. Use of famotidine and risk of severe course of illness in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1365-. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.00
214. Targownik L. Discontinuing long-term PPI therapy: Why, With Whom, and

How? Am J Gastroenterol. 2018(4):519-28. DOI: 10.1038/ajg.2018.29

215. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res.* 2009;59(3):135-53. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.016
216. Li H, Meng L, Liu F, Wei JF, Wang YQ. H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013;23(1):99-111. DOI: 10.1517/13543776.2013.741121
217. Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev* 1990;10(1):1-54. DOI: 10.1002/med.2610100102
218. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2616-20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x
219. List of top 50 prescription drugs filled in the US. RetailMeNot Rx Saver. 2018
220. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. Ginebra: OMS; Enero 17 de 2019; acceso 19 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
221. Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):636-41. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328365efc7
222. Bloom SR, Mortimer CH, Thorner MO, Besser GM, Hall R, Gomez-Pan A, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet.* 1974; 2(7889):1106-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90869-1
223. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):493-6. DOI: 10.3748/wjg.v13.i4.493
224. Abe K, Tani K, Fujiyoshi Y. Conformational rearrangement of gastric H<sup>(+)</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase induced by an acid suppressant. *Nat Commun.* 2011;2:155. DOI: 10.1038/ncomms1154
225. Helgadóttir H, Björnsson ES. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5469. DOI: 10.3390/ijms20215469
226. Hedenström H, Alm C, Kraft M, Grahnén A. Intra-gastric pH after

- oral administration of single doses of ranitidine effervescent tablets, omeprazole capsules and famotidine fast-dissolving tablets to fasting healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(6):1137-41. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00264.x
227. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):453-8. DOI: 10.1007/s00228-002-0502-1
228. Stedman CA, Barclay ML. Artículo de revisión: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(8):963-78. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00788.x
229. Bakke I, Qvigstad G, Sandvik AK, Waldum HL. The CCK-2 receptor is located on the ECL cell, but not on the parietal cell. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(11):1128-33. DOI: 10.1080/00365520152584734
230. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1267-72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00829.x
231. Blanton WP, Wolfe M. Proton pump inhibitor. En: Wolfe M, Lowe RC, editores. *Pocket Guide Gastrointestinal Drugs.* Chichester: John Wiley & Sons; 2014. pp. 15-30. DOI: 10.1002/9781118481530.ch2
232. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol.* 2019;25(34):5097-104. DOI: 10.3748/wjg.v25.i34.5097
233. Shin JM, Vagin O, Munson K, Kidd M, Modlin IM, Sachs G. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(2):264-81. DOI: 10.1007/s00018-007-7249-x
234. Arévalo A, Trespalacios AA, Otero W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter.* 2019;24(3):e12574 DOI: 10.1111/hel.12574
235. Arévalo A, Otero W, Trespalacios A, et al. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele \*17. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245401. doi: 10.1371/journal.pone.0245401.
236. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* erad-

ication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6400-11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6400

237. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):800-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.033
238. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter.* 2019;24(1): e12554. DOI: 10.1111/hel.12554
239. Scarpignato C, Hunt RH. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(6):677-84. DOI: 10.1016/j.coph.2008.09.004
240. Banerjee R, Reddy DN, Guda NM, KalpalaK, Mahurkar S, Darisetty S, Rao GV ). Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: A wireless pH metry analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):43-7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05994.x
241. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(14):2501-10. DOI: 10.1517/14656566.6.14.2501
242. Walker D, Ng Kwet Shing R, Jones D, Gruss HJ, Reguła J. Challenges of correlating pH change with relief of clinical symptoms in gastro esophageal reflux disease: a phase III, randomized study of Zegerid versus Losec. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116308. DOI: 10.1371/journal.pone.0116308
243. Jing S, Zhu Y, Liu W, Yang X, Hu L, Deng D, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole/sodium bicarbonate immediate-release capsules in healthy Chinese volunteers: A cross-over, randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2021;38(3):1660-76. DOI: 10.1007/s12325-021-01644-7
244. Kim D, Park MS, Yoo BW, Hong T, Park SJ, Kim CO. The safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of immediate-release formulation containing esomeprazole 20 mg/sodium bicarbonate 800 mg in healthy adult male. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3151-9. DOI: 10.2147/DDDT.S212491
245. Scarpignato C, Hunt RH. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):344-55. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000543

246. Scarpignato C, Sloan JA, Wang DH, Hunt RH. Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):90-107. DOI: 10.1111/nyas.14447
247. Mori H, Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: Proton pump inhibitor and potassium competitive acid blocker. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):6-14. DOI: 10.5056/jnm18139
248. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological approach to gastric acid suppression: Past, present, and future. *Dig Dis.* 2020;38(2):104-11. DOI: 10.1159/000505204
249. Hunt RH, Scarpignato C. Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: What's new? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(4):570-90. DOI: 10.1007/s11938-018-0206-y
250. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.* 2019;54(8):718-29. DOI: 10.1007/s00535-019-01572-y
251. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton pump inhibitors: the good, bad and ugly. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2020;30(2):239-51. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.005
252. Schuber ML. Proton pump inhibitors: placing putative adverse effects in proper perspective. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(6):509-16. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000580
253. Vaezi M, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017; 153:35-48.
254. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis.* 2016; 48:851-9.
255. Xie Y, Bowe B, Yan Y, *et al.* Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019; 365: 11580.
256. Janarthanan S, Dittah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(7), 1001-10. DOI: 10.1038/ajg.2012.179
257. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hipfracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947-53. DOI: 10.1001/jama.296.24.2947

258. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, *et al.* Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmaco-epidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
259. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(12):3428-31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05345.x
260. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):714-19.
261. Shiraev TP, Bullen A. Proton pump inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. *Heart Lung Circ.* 2018;27(4):443-50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
262. Kim GH. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes. *Gut Liver.* 2020. DOI: 10.5009/gnl20036
263. Waldum HL, Hauso Ø, Brenna E, Qvigstad G, Fossmark R. Does long-term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):767-73. DOI: 10.3109/00365521.2016.1143527
264. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28-35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605
265. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV, Berry N, Ashat M, Dhaka N, *et al.* Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open.* 2018;2(2):47-53. DOI: 10.1002/jgh3.12045
266. Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the association between gastric acid suppression and risk of intestinal colonization with multidrug-resistant microorganisms: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):561-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0009.
267. Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1043-53. DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470
268. Grimes DA, Schulz KF. False Alarms and pseudo-epidemic: the limitations of observational

- epidemiology. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):920-7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31826af61a
269. Elías E, Targownik LE. The Clinician's Guide to proton pump inhibitor related adverse events. *Drugs.* 2019;79(7):715-31. DOI: 10.1007/s40265-019-01110-3
270. Hill AB. The environment and disease: Association or causation?». *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
271. Aleraij S, Alhowti S, Ferwana M, Abdulmajeed I. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bone Rep.* 2020;13:100732. DOI: 10.1016/j.bonr.2020.100732
272. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, *et al.* Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237676. DOI: 10.1371/journal.pone.0237676.
273. Moayyedi, P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
274. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB, Augusto de Moraes F, Baldoni AO, Belo VS, *et al.* Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229344. DOI: 10.1371/journal.pone.0229344
275. Kurlander JE, Rubenstein JH, Richardson CR, Krein SL, De Vries R, Zikmund-Fisher BJ, *et al.* Physicians' perceptions of proton pump inhibitor risks and recommendations to discontinue: A national survey. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):689-96. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000558
276. Longstreth GF. Internists' misconceptions about PPIs: increasing knowledge and implementing guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):681-2. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000561
277. Kanno T, Moayyedi P. Who needs Gastroprotection in 2020?. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020:1-17. DOI: 10.1007/s11938-020-00316-9
278. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, *et al.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential

harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z

279. Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, et al. Guidelines for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut Liver.* 2020;14(5):560-70. DOI: 10.5009/gnl20154
280. Ghazizadeh H, Patel P, Stancampiano F, Patel S, Fox EA, Yousaf MB, et al. Proton-pump-inhibitor use associated with lower short-term re-bleeding and mortality in patients receiving esophageal variceal band ligation: a retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(12):1571-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001905
281. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: State of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762-82. DOI: 10.1177/0194599819827488
282. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux and atypical gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):361-76. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.004
283. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PE. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: Where Rome, Lyon, and Montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):767-76. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.015
284. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut.* 2020;79(1):76-84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322248
285. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm.* 2013;66(3):201-2. DOI: 10.4212/cjhp.v66i3.1261
286. Jarbøl DE, Begtrup LM, Paulsen MS, Haastrup P, Hansen JM. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* 2014;31(6):625-30. DOI: 10.1093/fampra/cmu050
287. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, Young H, Kosari S. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):65-72. DOI: 10.1111/jcpt.12613
288. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based

- clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):35464.
289. Bytzer, P. Deprescribing proton pump inhibitors: Why, when and how. *Med J Aust*. 2018;209(10):436-8. DOI: 10.5694/mja18.00674
290. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999;56:18-24.
291. Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(3):179-91. DOI: 10.1038/nrd1034
292. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030
293. Yang M, Wang HT, Zhao M, Meng WB, Ou JQ, He JH, *et al*. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592
294. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanasa A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
295. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: Clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:433-64. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.010
296. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-35. DOI: 10.1038/newbio231232a0
297. Van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, Sturkenboom MC, Jansen JB, Verheugt FW. Peptic **ú**lcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):309-13. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.018
298. Hansen DG, Aures D, Grossman MI. Histamine augments gastric **ú**lceration produced by intravenous aspirin in cats. *Gastroenterology*. 1978;74(3):540-3.
299. Estes LL, Fuhs DW, Heaton AH, Butwinick CS. Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother*. 1993;27(1):42-3. DOI: 10.1177/106002809302700111

300. Wolfe PA, Polhamus CD, Kubik C, *et al.* Giant duodenal ulcers associated with the postoperative use of ketorolac: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1110-18.
301. Bae, J. W., Choi, C. I., Jang, C. G., and Lee, S. Y. Effects of CYP2C9\*1/\*13 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011;71;550-5.
302. Amadio J, Gordon K, Murphy CD. Biotransformation of flurbiprofen by *Cunninghamella* species. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(18):6299-303. DOI: 10.1128/AEM.01027-10
303. Maseda D and Ricciotti E. NSAID-Gut microbiota interactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:1153. DOI: 10.3389/fphar.2020.01153
304. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, *et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894-909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087
305. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, *et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(24):2051-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.010
306. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):481-96. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.x
307. Hunt R, B Lazebnik L, C Marakhouiski Y, Manuc M, Gn R, S Aye K, *et al.* International consensus on guiding recommendations for management of patients with non-steroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018;8(2):148-60. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1281