

## **Evolución de los fármacos antiseoretos: Farmacología y usos clínicos**

Lazcano-Becerra Monserrat, Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M.,  
Gómez-Castaños Paulo C., Díaz-Aceves Paola E., García-Jiménez Edgar S.

### **Autor para correspondencia**

Edgar Santino García Jiménez. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio  
Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, MX.

Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [esantino@gmail.com](mailto:esantino@gmail.com)

**Palabras clave:** Antiácidos, dispepsia, ERGE, *H. pylori*, inhibidores de bomba de protones.

**Keywords:** Antacids, dyspepsia, GERD, *H. pylori*, proton pump inhibitors.



## Evolución de los fármacos antiseoretos: Farmacología y usos clínicos

Lazcano-Becerra M<sup>a</sup>, Velarde-Ruiz Velasco JA<sup>o</sup>, Aldana-Ledesma JM<sup>a</sup>, Gómez-Castaños PC<sup>b</sup>, Díaz-Aceves PE<sup>b</sup>, García-Jiménez ES<sup>o</sup>

### Resumen

Los fármacos antiseoretos han sido una necesidad médica histórica, contando con los primeros fármacos antiseoretos (antimuscarínicos) en los 50s, sin embargo, fue en la década de los 70s, cuando se lanzó al mercado el primer antagonista del receptor de la histamina, la cimetidina, lo que marcó un parteaguas en el manejo de la enfermedad ácido péptica. Posteriormente surgió la ranitidina en los 80s, llegando a ser uno de los fármacos mejor vendidos en 1988.

Los inhibidores de bomba de protones han llegado a ser actualmente los fármacos más prescritos, incluso se pueden adquirir sin prescripción médica, lo que los ha puesto en los primeros lugares de medicamentos consumidos a nivel mundial. El omeprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones en el mercado en 1989, seguido del lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol. Tal efectividad en la secreción ácida ha ocasionado efectos adversos asociados, como osteoporosis, alteraciones en la absorción de hierro, vitamina B12, hipomagnesemia, daño renal agudo y crónico, demencia, infarto agudo al miocardio, infección por *Clostridium difficile*, entre otros; a pesar de esto, la mayoría con poca evidencia y sólo reportado en estudios observacionales.

Estos medicamentos utilizarse en personas con indicación médica precisa y se debe de prescribir la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible, para limitar la exposición indebida y limitar sus efectos adversos. Esta revisión se enfoca en los acontecimientos históricos, usos clínicos, efectos adversos y trascendencia del uso de los antiseoretos, así como las proyecciones de su uso a futuro.

**Palabras clave:** Antiácidos, dispepsia, ERGE, *H. pylori*, inhibidores de bomba de protones.

## Antisecretory drug evolution: pharmacology and clinical uses

### Abstract

*Antisecretory drugs have been a historic medical need; hence, the first antisecretory drugs (antimuscarinic) were available in the 1950's. But it was until the 1970's that cimetidine, the first histamine antagonist, was launched. This marked a watershed in the history of acid peptic disease treatment. Afterwards, ranitidine was discovered in the 1980's and it became one of the most sold drugs by 1988.*

*Proton pump inhibitors (PPIs) are nowadays one of the most prescribed drugs and are sold without any medical prescription, becoming one of most worldwide consumed drugs. Omeprazol was the first PPI to be commercialized in 1989, followed by lansoprazol, rabeprazol, pantoprazole, esomeprazole and dexlansoprazol. Their effectivity to reduce acid secretion has been associated to adverse effects like osteoporosis, iron and vitamin B12 absorption abnormalities, hypomagnesemia, acute and chronic kidney disease, dementia, acute myocardial infraction, Clostridium Difficile infection, among others. Despite this, most of them have little supporting evidence and they have only been reported in observational studies. PPIs must be used only for precise medical indications and the least minimal effective dose must be prescribed for the shortest time, in order to limit prolonged exposition and adverse effects. This review is focused on historical events, clinical uses, adverse and transcendental effects with antisecretory drugs, as well as their future.*

**Key words:** Antacids, dyspepsia, GERD, *H. pylori*, proton pump inhibitors.

a. Servicio de Gastroenterología Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.  
b. Hospital Civil de Culiacán CIDOCS-UAS, Culiacán, Sinaloa, MX.

#### Autor para correspondencia

Edgar Santino García Jiménez. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.  
Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: esantino@gmail.com

## Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos más comúnmente recetados para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad ácido péptica. En el 2015, en Estados Unidos de América (EUA), esta clase de medicamentos se ubicó entre los 10 principales gastos nacionales en medicamentos relacionados con la salud.<sup>1</sup> La fuerte evidencia que apoya la eficacia de IBP y un perfil de seguridad favorable, puede haber contribuido a una prescripción excesiva de estos medicamentos. La terapia antisecretora cae solo detrás de las estatinas en gastos totales a nivel mundial. En EUA representa más de 11 mil millones de dólares. Pocos estudios hasta la fecha han examinado adecuadamente el impacto del abuso de la terapia de antisecretores en el entorno de práctica ambulatoria. En un estudio realizado en el hospital Ann Arbor, de Veteranos de Michigan, se determinó que de 946 pacientes, en el 35% se prescribió IBP para tratamiento de sintomatología gastrointestinal, 10% recibió IBP empíricamente para tratamiento sintomático basado en síntomas extra esofágicos, 18% recibió IBP para protección gástrica, y 36% no tenía documentado alguna indicación apropiada para la terapia antisecretora.<sup>2</sup>

La secreción ácida provoca inflamación aguda en la mucosa gástrica. La infusión ácida en el estómago induce predominantemente alteraciones en la motilidad (dismotilidad) con síntomas similares a la dispepsia. En lo que respecta a la acidificación duodenal, la entrada de ácido en el duodeno, regula parte de la función motora gástrica, induciendo la relajación gástrica proximal y aumentando la sensibilidad a la distensión gástrica, deteriorando la capacidad de alojamiento gástrico. Por lo tanto, algunos pacientes pueden tener síntomas parecidos a la dismotilidad debido a la acidificación del duodeno.<sup>3</sup> Los IBP bloquean la producción de ácido mediante la inhibición irreversible de la bomba  $H^+/K^+$ -adenosinatrifosfatasa ( $H^+/K^+/ATPasa$ ) en las células parietales gástricas. Por lo tanto, a menudo son el tratamiento de elección para los trastornos relacionados con el ácido.

En el grupo de los IBP, el omeprazol, fue el primer fármaco, se introdujo en 1989 y fue seguido por lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000), esomeprazol (2001) y dexlansoprazol (2009). Los ensayos controlados aleatorios múltiples con IBP han demostrado ser eficaces para las indicaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (del inglés *Food and Drug Administration* FDA).

El omeprazol, esomeprazol y lansoprazol están disponibles para la compra sin receta, lo que resulta en un mayor acceso libre. Aunque los IBP de venta libre solo están aprobados para el tratamiento a corto plazo de la acidez gástrica frecuente también se usan a menudo para otros síntomas gastrointestinales superiores, como dolor abdominal, distensión abdominal y eructos. Además, los IBP se usan para la dispepsia funcional y para el manejo a largo plazo del esófago de Barrett. Por lo general, se prescriben en dosis doble en pacientes con manifestaciones extra esofágicas o síntomas propios de ERGE que no se han controlado adecuadamente

con el uso una vez al día. Además de su uso incrementado y, en ocasiones, inadecuado, hoy en día existen dudas sobre los posibles resultados adversos a largo plazo asociados con los IBP.<sup>1</sup> En la actualidad, se estudian nuevos antisecretores que inhiben rápida, efectiva y reversiblemente la bomba de protones ( $H^+/K^+$ -ATPasa subunidad  $\alpha$ ).<sup>4,5</sup>

## Mecanismo de secreción del estómago (y duodeno)

La mayoría de los estudios indican que la tasa de la secreción de ácido por el estómago humano cambia poco con el envejecimiento, a menos que exista una enfermedad coexistente de la mucosa oxíntica tales como infección con *H. pylori* o gastritis atrófica. El ácido facilita la digestión de proteínas y la absorción de hierro, calcio y vitamina B-12, así como previene el sobrecrecimiento bacteriano e infección entérica. Sin embargo, cuando los niveles de ácido (y pepsina) superan a los mecanismos de defensa en la mucosa, se producen úlceras. Para evitar tal daño, el ácido gástrico debe ser regulado con precisión.<sup>6</sup>

## Células de la mucosa gástrica

**Células epiteliales:** Toda la superficie mucosa está formada por células epiteliales superficiales que representan el mayor número de células a nivel del antro y el fundus gástrico. Estas células son altas, columnares y secretan moco y bicarbonato, los cuales son factores importantes en la defensa de la mucosa.

**Células del cuello o progenitoras:** En la porción alta de la glándula oxíntica las células del epitelio superficial se convierten en las denominadas "células del cuello", las cuales constituyen una fuente de células para el recambio celular. Estas células tienen escasos gránulos de mucina y se consideran como progenitoras de las células del epitelio superficial y de las células de las glándulas gástricas.

**Células D:** Están presentes en la mucosa antral y oxíntica, su principal función es secretar somatostatina.<sup>7</sup> En esta región las mitosis son extremadamente frecuentes, si se considera que la mucosa gástrica se renueva normalmente de 2 a 6 días. Este proceso de reepitelización se transforma en un proceso mucho más rápido después de una lesión y las células dañadas se renuevan habitualmente, después de los 30 min de un daño superficial agudo.

**Células principales:** En la base de la glándula oxíntica, además de las células parietales, se localizan las células principales, que poseen grandes gránulos basófilos de zimógeno, más prominentes en la región apical y responsables de la secreción de las enzimas proteolíticas pepsinógeno I y II, en forma de proenzimas. Las enzimas proteolíticas se activan por el bajo pH luminal y se inactivan por el pH superior a 6, que existe a la entrada del duodeno.

**Células parietales:** Las células parietales secretan ácido clorhídrico (HCl) en una concentración de aproximadamente 160 mmol/L o pH 0.8.<sup>6</sup> El HCl ayuda a destruir bacterias y

otros microorganismos ingeridos, además de desnaturalizar proteínas.<sup>7</sup> Se encuentran localizadas en las glándulas oxínticas del fundus y cuerpo, encargadas de secretar ácido clorhídrico y factor intrínseco y de tener receptores en su membrana basolateral para los inhibidores de su función: somatostatina y prostaglandinas. El factor intrínseco se produce en las células parietales junto con la secreción de HCl y es esencial para la absorción de la vitamina B12 en intestino delgado.<sup>8</sup>

### Secreción del ácido

Los principales vías estimulantes de la secreción de ácido son: 1) Histamina, liberado a partir de células ECL (células similares a enterocromafines, por sus siglas en inglés), mediante función paracrina; 2) Gastrina, liberada de las células G (hormonales); y 3) Acetil-Colina (ACh), liberado de neuronas entéricas posganglionares (neurocrinas).<sup>6</sup>

### Estimulantes, inhibidores y receptores de la célula parietal

**Histamina.** Es la principal estimulante de la secreción ácida. La histamina es sintetizada por las células ECL, estimula la célula parietal directamente al unirse a los receptores H2 acoplados a la activación de la adenilato ciclasa y la generación de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP). La histamina también estimula la secreción de ácido indirectamente al unirse a los receptores H3 acoplados a la inhibición de la somatostatina y, por lo tanto, a la estimulación de la histamina y la secreción de ácido.<sup>6</sup>

**Gastrina.** La gastrina, el principal estimulante de la secreción de ácido durante la ingesta de comida, se produce en las células G del antro gástrico y, en cantidades menores y variables, en el intestino delgado proximal, el colon y el páncreas. La gastrina regula la secreción y la síntesis de histamina. Actúa directamente sobre las células ECL para inducir hiperplasia y displasia, y eventualmente neoplasia (carcinoides).<sup>6</sup>

**Acetilcolina.** Los receptores muscarínicos en las células parietales son del subtipo M3.<sup>6</sup> Estas interactúan directamente en las células ECL para liberar histamina y sobre las células D para suprimir la liberación de somatostatina.

**Somatostatina.** Es el principal inhibidor de la secreción de ácido. Desempeña un papel importante en la modulación de la liberación de gastrina. En el estómago, las células de somatostatina están estrechamente acopladas a sus células diana (células parietales, ECL y gastrina) ya sea directamente a través de procesos citoplásmicos o indirectamente a través de la circulación local. Un aumento en la acidez luminal actúa para atenuar la secreción de ácido a través de una vía que involucra la liberación de somatostatina tanto en el antro como en el fondo.<sup>6</sup>

**Prostaglandinas.** Son factores autocrinos que inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y la liberación de histamina estimulada por gastrina. Son generadas en el epitelio y lámina propia gástrica, siendo sus principales productores los macrófagos y las células endoteliales capilares.<sup>9</sup>

**Grelina.** Es un péptido liberador de la hormona de

crecimiento, que ejerce múltiples acciones en la fisiología gastrointestinal, como el aumentar la ingesta de comida y la ganancia de peso, estimular la secreción de ácido y la motilidad gástrica. Se encuentra en las células endocrinas gástricas y el hipotálamo. Su liberación ocurre en períodos de ayuno y se cree que ejerce su acción al inducir la liberación de histamina mediante activación vagal nerviosa, lo que conduce a un aumento en la secreción de ácido por las células parietales. Su acción puede ser abolida con atropina o vagotomía cervical bilateral.<sup>10</sup>

### Historia y evolución de las moléculas

A pesar de su uso extendido en la actualidad, la utilización de los antisecretores se remonta tan solo al siglo actual, y su “perfeccionamiento” a través de los IBP ocurrió tan sólo hace unas décadas, con el lanzamiento del omeprazol a finales de la década de los 80s.<sup>11</sup> El camino hacia el diseño de fármacos antisecretores con los beneficios actuales ha sido largo, arduo, y como en toda historia de algún descubrimiento, un tanto fortuito. Los planteamientos “fisiopatológicos” comenzaron siendo meros conceptos de la lógica humana (mas no química) acerca de los ácidos, considerados en tiempos antiguos como alimentos agrios o amargos, que debían evitarse o contrarrestarse con remedios como los almidones o la leche.<sup>12</sup> En análisis más científicos, se conoció el HCl en el siglo XV; se pensó su presencia en los siglos XVI y XVII por Paracelso y Van Helmont, respectivamente, pero fue hasta 1823 cuando el británico William Prout demostró que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico.<sup>13</sup> Así, el ácido se convirtió en el “enemigo” a tratar en las enfermedades gastrointestinales. En 1910, Schwartz postuló el mecanismo de la formación de úlceras pépticas, como una batalla entre los jugos gástricos y las resistencias mucosas.

En los años 60s, se pensaba que la acidez estomacal se reduciría aumentando el consumo de alimentos inhibidores del ácido, como las grasas y disminuyendo el consumo de alimentos estimulantes del ácido como las proteínas; se prevenía la distensión antral al recomendar porciones de comida tan escasas como 150 ml a través de la limitación de la secreción de gastrina; se prohibían secretagogos como los jugos de carne, café y alcohol; el extremo era, aislar de eventos sociales al enfermo para evitar estimulación del ácido al observar comidas prohibidas.<sup>12</sup> De esta manera, se diseñaron estrategias de comprobación del papel del ácido en la enfermedad, como retos de alimentos, medición de la secreción basal y máxima de ácido estomacal, entre otras, que llevaron igualmente a la implementación de tratamientos inhibidores del ácido, como radioterapia y congelamiento gástrico, con el objetivo de causar aclorhidria a través de daño mucoso. Otras soluciones definitivas para disminuir la secreción de ácido, correspondieron a procedimientos quirúrgicos como la vagotomía o la resección gástrica parcial o total.

Estos escenarios, dieron pie al diseño de medicamentos enfocados a la antisecreción o inhibición del ácido, con diferentes modelos y mecanismos de acción, cada uno con diversas tasas de respuesta y eficacia. En la década de los 50s se sintetizaron antagonistas del receptor muscarínico no



selectivos como inhibidores del ácido, cuyo principal problema era no tener una dosis bien establecida para la supresión del ácido y la sanación de úlceras (que era la manera de medir su eficacia en ese tiempo). De este grupo de medicamentos, se tiene registro de uso de glicopirronio y L-hiosciamina con fallas en la secreción del ácido hasta en 20-30%, lo que causaba falta de sanación y recurrencia de úlceras duodenales. El primer antimuscarínico selectivo (M1) en el mercado fue la pirenzepina, con superioridad en el manejo de úlcera péptica contra placebo, pero, en análisis posteriores, fue inferior que los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> (AR-H<sub>2</sub>).<sup>12</sup>

El concepto de citoprotección gastroduodenal se refiere a los mecanismos de defensa que protegen la superficie mucosa de la retrodifusión del ácido clorhídrico y el desarrollo de daño superficial precursor de úlceras. En esta línea de tratamiento, se encuentran el sucralfato y el magaldrato, entre otras sustancias, que son capaces de unirse a la superficie de las úlceras de forma selectiva, previniendo así, mayor daño por ácido; además se le atribuyen actividades antipepsina y antisales biliares de forma simultánea, que aumentan su papel citoprotector. De igual manera, estimula la producción endógena de prostaglandinas gástricas, que inhiben la secreción de ácido clorhídrico. Este mecanismo es igualmente emulado por los análogos sintéticos de prostaglandinas, misoprostol y enprostil, cuyas virtudes incluyeron la protección de la mucosa gástrica y duodenal del daño por ácido clorhídrico, sales biliares, hipoperfusión, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>14</sup>

A partir de 1964, James Black lideró la investigación mediante la cual se sintetizó el primer AR-H<sub>2</sub>, la burimamida, que derivó en una presentación viable para consumo oral llamada metiamida y que al final culminaría con el lanzamiento al mercado, en 1976, del primer AR-H<sub>2</sub> comercializado, la cimetidina, marcando un verdadero parteaguas en el manejo de las úlceras pépticas.<sup>15</sup> La ranitidina surgió como su competencia en 1981, con modificaciones estructurales mínimas y un mejor perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos, que la llevó a convertirse en el fármaco de prescripción mejor vendido para 1988. De este mismo grupo, se comercializaron la nizatidina y la famotidina, sin lograr superar el papel de la ranitidina en potencia.<sup>16</sup> El mecanismo de secreción del ácido había podido ser inhibido, hasta entonces, de forma parcial. Existen 3 tipos de receptores en la membrana basolateral de las células parietales: gastrina, acetilcolina e histamina, lo que justificaba los mecanismos de acción de los anticolinérgicos y AR-H<sub>2</sub>. Cuando se volvió claro que la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa era la enzima reguladora de la secreción de ácido clorhídrico en la célula parietal, fue posible sintetizar componentes que inhibieran la vía común de la secreción del ácido.

Así surgieron los primeros modelos de desarrollo de los IBP que, a la postre, mostraron mejor perfil de seguridad, tolerancia y capacidad de inhibición del ácido que los medicamentos hasta esa fecha aprobados.<sup>11</sup> Los IBP son derivados del benzimidazol, cada uno de ellos con variantes en sus anillos, que los vuelven moléculas de diferentes características, aunque esencialmente, con el mismo mecanismo de acción. Para finales de la década de los 60s, el

comportamiento del mercado de los antisecretores hacía pensar que no había mucho qué agregar en el campo de los que, hasta ese momento, se consideraban los mejores, es decir los AR-H<sub>2</sub>. Así, de forma independiente, Takeda en Japón, diseñó la 2-piridiltioacetamida (AG-35); y Servier en Francia, encontró actividad antisecretora en derivados de tioamida (incluyendo AG-35) que codificó como CMN-131. Es de destacar que sus investigaciones eran independientes y, aparentemente, desconocidas entre ellos, concluyendo ambos que dichos compuestos tenían una alta toxicidad en animales. AB Hässle, en Suecia, con la base de CMN-131, se dedicó a la búsqueda de compuestos con menor toxicidad, eliminando el grupo tioamida e incorporando un anillo benzimidazol, logrando así la síntesis de timoprazol (H 124/26), que tenía el mismo perfil antisecretor sin la toxicidad de sus predecesores; sin embargo, se le atribuyeron efectos adversos como el aumento de volumen tiroideo, por lo que evolucionó a picoprazol (H 194/94) y eventualmente, a partir de él, surgió el omeprazol (H 168/68).

De forma simultánea, Takeda, motivado por los hallazgos obtenidos por AB Hässle, se dedicó a la mejoría de sus moléculas, llegando así al diseño de AG-879 durante investigaciones de compuestos antiinflamatorios y antialérgicos. Posteriormente se supo que AG-879 equivalía a H 83/69 (precursor inmediato del timoprazol). A este compuesto se le agregaron compuestos fluorinados, llevando finalmente al diseño final del lansoprazol (AG-1749). Los primeros reportes de la eficacia del omeprazol fueron publicados en 1983, después de 2 años de pruebas en humanos. Sin embargo, debido a la asociación durante ese tiempo con carcinogénesis en ratas, se detuvieron las investigaciones en 1984, logrando demostrar la no causalidad neoplásica, lo que permitió que en 1988 se presentara al omeprazol como el primer IBP comercialmente disponible, seguido del lansoprazol, que fue presentado y lanzado al mercado en 1991. El pantoprazol alcanzó su comercialización en 1994, con mejoría en el sentido de tener menor efecto en el citocromo P-450 y, por lo tanto, menos probabilidad de interacción con otros fármacos.<sup>17</sup>

Durante este tiempo, se observó cierto grado de variabilidad en la eficacia de los IBP, lo que se atribuyó a la existencia de diferentes tipos de metabolizadores entre los individuos (lentos y rápidos). Así, se utilizaron los isómeros ópticos del omeprazol y lansoprazol para el diseño y comercialización de esomeprazol y dexlansoprazol, respectivamente. A la fecha, se tienen comercialmente disponibles 7 IBP: Dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol. En la actualidad, como en su momento lo vivieron los AR-H<sub>2</sub>, la innovación en la supresión del ácido parece no tener tanto más que ofrecer por parte de los IBP, existiendo en la actualidad inhibidores más selectivos como los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (*P-CABs*), como el vonoprazan y el tegoprazan.<sup>4</sup>

## Indicaciones actuales

La evolución de las indicaciones para el uso de los antisecretores, se centra principalmente en el uso de los IBP.

**Cuadro 1.** Indicaciones aceptadas para el uso de IBP.

Esofagitis erosiva (curación y mantenimiento)
ERGE y sus variantes fenotípicas (curación y control de síntomas) <ul style="list-style-type: none"> <li>-Reflujo no erosivo</li> <li>-Síntomas extraesofágicos</li> <li>-Estenosis esofágica</li> <li>-Esófago de Barrett (independientemente de sus síntomas)</li> </ul>
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (en combinación con antibióticos)
Tratamiento a corto plazo de úlcera péptica <i>H. pylori</i> negativa y mantenimiento de cicatrización
*AINEs <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dispepsia inducida por AINEs</li> <li>-Curación de úlcera gástrica asociada a AINEs</li> <li>-Reducción de riesgo de úlcera gástrica asociada a AINEs</li> </ul>
Condiciones patológicas con hipersecreción (síndrome de Zollinger-Ellison)
Pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica prolongada
Tratamiento de dispepsia funcional a corto plazo
*Usuarios de antiagregantes plaquetarios
*Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad &gt; 70 años</li> <li>-Historia previa de úlceras</li> <li>-Historia de complicaciones, especialmente sangrado</li> <li>-AINEs a dosis altas o en combinación con otros fármacos (esteroides, ISRS, warfarina)</li> <li>-Uso de aspirina, especialmente en combinación con otros fármacos</li> <li>-Uso de AINEs de forma aguda en pacientes que toman anticoagulantes</li> </ul>

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideo; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: Inhibidores de bomba de protones; ISRS: inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.

Actualmente, existen indicaciones aceptadas por organismos reguladores como la FDA en Estados Unidos o el NICE en Gran Bretaña, así como usos apoyados por autoridades científicas como sociedades médicas internacionalmente reconocidas. El uso avalado de los IBP se encuentra resumido en el cuadro 1.<sup>18</sup> Además de estas indicaciones, los IBP se han aplicado, de forma novel en diversas condiciones como la esofagitis eosinofílica; tratamiento de enfermedades virales y del tracto respiratorio; y coadyuvantes en el tratamiento del cáncer. Dichos usos clínicos se tienen observados y explicados fisiopatológicamente por las propiedades antiinflamatorias atribuidas a los IBP, sin embargo sin constituir una indicación como monoterapia ni con la suficiente evidencia científica para su recomendación absoluta.<sup>19</sup>

## Efectos adversos de los IBP e interacciones medicamentosas

Los IBP han demostrado tener un perfil de seguridad muy favorable y es poco común que un paciente suspenda estos medicamentos debido a efectos secundarios. Sin embargo, cada vez son más los pacientes que toman IBP de manera crónica por lo que los posibles efectos adversos a largo plazo están recibiendo cada vez mayor atención.

## Metabolismo de calcio, fracturas y osteoporosis

La inhibición ácida a corto plazo por ingesta de IBP no influye en la absorción de calcio. El mecanismo fisiopatológico de la hipocalcemia inducida por IBP aún no está claro, la evidencia experimental indica que los IBP podrían inhibir el transporte de calcio paracelular por aumento del pH luminal; otro mecanismo es la hipergastrinemia inducida por IBP que produce hiperplasia e hipertrofia paratiroidea y aumento de la secreción de parathormona (PTH).

En una revisión sistemática de los riesgos del uso de IBP para fracturas y un metanálisis de 1,668 estudios observacionales controlados 10 (4 cohortes y 6 casos-control) con 223,210 casos de fracturas se observó que los usuarios de IBP, comparados con los no usuarios de IBP, tenían OR para fractura de cadera de 1.25 (IC 95%=1.14–1.37). El OR para fractura vertebral fue 1.50 (IC 95%=1.32–1.72) y para fractura de muñeca/antebrazo de 1.09 (IC 95%=0.95–1.24). En el subgrupo de fractura de cadera, esta asociación se observó tanto con IBP a dosis altas como en dosis normal. La corta duración del uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de desarrollar fractura de cadera (OR=1.24; IC 95%=1.19–1.28), mientras que no hubo un aumento significativo en uso de IBP el largo plazo (OR=1.30; IC 95%=0.98–1.70). Hubo heterogeneidad clínica y estadística entre los estudios para el análisis principal y la mayoría de los análisis de subgrupos por los resultados deben ser interpretados con cautela ya que los estudios observacionales no pueden aclarar si la asociación epidemiológica observada es un efecto causal o un resultado de confusión no medida/residual. Por lo tanto, se requieren más estudios controlados aleatorios para confirmar o refutar estos resultados.<sup>20</sup>

## Metabolismo del hierro

El hierro dietético está presente en los alimentos como no hemo (66%) o hierrohemo (32%), y la absorción del hierro no hemo mejora notablemente con el ácido gástrico. El ácido triclórico ayuda a las fuentes de alimentos que no contienen hierro hemo a disociar y solubilizar las sales de hierro, lo que permite que se reduzcan al estado ferroso, lo que permite la formación de complejos con ascorbato, azúcares y aminos que facilita la absorción. Se ha demostrado que numerosas afecciones clínicas asociadas con aclorhidria, hipoclorhidria por gastritis atrófica o anemia perniciosa, resecciones gástricas, vagotomía, se asocian con disminución de la absorción de hierro y/o anemia por deficiencia de hierro.<sup>11</sup>

## Deficiencia de vitamina B12

El ácido gástrico es importante para la liberación de vitamina B12 de los alimentos ingeridos, las células parietales gástricas también ya que son la fuente del factor intrínseco que es esencial para la absorción de vitamina B12 por lo tanto, altas dosis de IBP podrían contribuir a la reducción crítica del factor intrínseco. Para comprobar la asociación de consumo de IBP con deficiencia de hierro, se realizó un estudio que determinó de los niveles séricos de vitamina B12 y el uso

previo de medicamentos supresores de ácido en 25,956 pacientes con diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y con 184,199 pacientes sin deficiencia de vitamina B12. Entre los pacientes con deficiencia de vitamina B12, 3,120 (12.0%) recibieron IBP por 2 años o más, 1087 (4.2%) recibieron H2RA por 2 años o más y 21,749 (83.8%) ningún medicamento. Entre los pacientes sin deficiencia de vitamina B12 13,210 (7.2%) recibieron un suministro de IBP de 2 o más años, 5,897 (3.2%) recibieron un suministro de H2RA de 2 años o más y 165,092 (89.6%) no recibieron ningún tratamiento. Se asoció un suministro de 2 o más años de IBP (OR, 1.65 [IC del 95%, 1.58-1.73]) y un suministro de 2 o más años de H2RA (OR, 1.25 [IC del 95%, 1.17-1.34]). Con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina B12.<sup>21</sup>

### Hipomagnesemia

La homeostasis del magnesio es esencial para muchos procesos intracelulares y depende del equilibrio de la absorción intestinal y la excreción renal. La hipomagnesemia puede surgir de diversos trastornos, entre estos el uso de IBP con <25 casos publicados desde el 2006.<sup>20</sup> Un estudio que reportó 10 casos de hipomagnesemia grave, todos en tratamiento con IBP por un promedio de 8.3+/-3.5 años. Ocho de ellos con consumo de diuréticos en la presentación inicial. Hubo 18 ingresos hospitalarios de urgencias con hipomagnesemia severa. Los suplementos orales y parenterales de magnesio fueron relativamente ineficaces para corregir el problema, pero la suspensión de la terapia con IBP condujo a una rápida resolución de la hipomagnesemia (dentro de 2 semanas en cinco pacientes cuidadosamente monitorizados), con beneficios sintomáticos.

La terapia con IBP a largo plazo puede causar hipomagnesemia sintomática grave, afectando la secreción de PTH, lo que condiciona, a su vez, hipocalcemia. Tales desequilibrios resuelven con la suspensión del IBP. Se recomienda vigilancia del magnesio sérico anualmente en pacientes que reciben IBP a largo plazo o en presencia de síntomas.<sup>22</sup> El uso de IBP puede inhibir el transporte activo de magnesio en el intestino, aunque no está claro si este es un efecto idiosincrático.<sup>23</sup> En la última década, la comprensión del transporte de magnesio transcelular mejoró con el descubrimiento de varias mutaciones genéticas en receptor melastina (TR PM), posible etiología de la hipomagnesemia relacionada con IBP.<sup>20</sup>

### Daño renal agudo y crónico

Se piensa que la nefritis intersticial aguda (NIA) inducida por IBP es un efecto común que se desencadena por una reacción inmune de hipersensibilidad al fármaco o uno de sus metabolitos. Rossert encontró NIA inducida por fármacos en <5%, por lo que es de suma importancia realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico correcto.<sup>24</sup> Se realizó un metaanálisis en pacientes con lesión renal aguda (LRA) y consumo de IBP incluyendo cinco estudios de cohorte y dos de casos y controles, incluyendo un total de 513,696 casos de uso de IBP entre 2,404,236 participantes. El riesgo relativo combinado ajustado de LRA en pacientes con IBP fue de 1.61 (IC 95%: 1.16-2.22;  $I^2 = 98.1\%$ ). Se necesitan más estudios prospectivos para aclarar dicha asociación.<sup>25</sup> Un estudio que

midió la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con consumo de IBP, que incluyó un total de 76,462 pacientes; de ellos 19,311 desarrollaron ERC, 24.4% de los cuales se encontraban en tratamiento con IBP. El análisis logístico mostró mayores probabilidades de desarrollo de ERC OR 1.10 (IC 95%: 1-05-1.16) y mortalidad OR: 1.76 (IC 95%: 1.67-1.84) entre los pacientes que tomaron IBP en comparación con los que no lo tomaron. El uso de IBP se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de ERC y muerte, encontrando un desarrollo de ERC en un 10%.<sup>26</sup> La nefritis intersticial relacionada a IBP es rara, idiosincrática y difícil de predecir. Requiere un alto nivel de sospecha clínica. Si bien no hay pruebas suficientes para establecer una relación causal con certeza, parece haber una asociación de baja prevalencia.<sup>27</sup>

### Demencia

Los folatos y la vitamina B12 tienen funciones fundamentales en la función del sistema nervioso central (SNC), especialmente en la conversión de la homocisteína en metionina mediada por la metionina sintasa, que es esencial para la síntesis de nucleótidos y la metilación genómica y no genómica, además de desempeñar funciones en la prevención de trastornos del estado de ánimo y demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular en personas de edad avanzada, por lo que su deficiencia secundaria al consumo de IBP puede tener repercusión.<sup>28</sup> Un evento clave en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) es la acumulación de especies amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) en el cerebro, derivada de la escisión secuencial de la proteína precursora amiloide por las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$ . Se ha encontrado que el lansoprazol aumenta la producción de  $A\beta_{37}$ ,  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  y disminuye los niveles de  $A\beta_{38}$  en modelos de células amiloides tanto *in vitro* e *in vivo*.<sup>29</sup>

En 73,679 pacientes mayores de 75 años de edad sin demencia al inicio del estudio, ajustando factores de confusión (edad, sexo, comorbilidades y polifarmacia), los pacientes que recibieron IBP (n=2950) tuvieron un riesgo significativamente mayor de demencia en comparación con los pacientes que no lo recibieron (n=70 729) OR 1.44 (IC 95% 1.36-1.52;  $p < 0.001$ ).<sup>30</sup> En otro estudio, los IBP no incrementaron el riesgo de EA entre 70,718 paciente finlandeses. La toma de IBP no se asociaba con un aumento del riesgo de EA en una ventana de tres años OR 1-03 (IC 95%: 1-00-1.05). De forma similar, no se halló una asociación incluso entre los que tomaban una dosis más alta o usaban IBP durante más de tres años.<sup>31</sup>

### Infarto agudo al miocardio

Los IBP pueden competir con la isoenzima hepática citocromo P450 2C19 (CYP2C19), inhibiendo así la activación de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo, lo que aumenta la probabilidad de formación de coágulos en pacientes con riesgo coronario, trombosis e infarto de miocardio.<sup>1</sup> La dimetilarginina (ADMA) es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa (ONS) cuya elevación en plasma se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a la atenuación de los efectos vasoprotectores de la ONS endotelial. Los IBP



elevan el nivel de ADMA y reducen los niveles de óxido nítrico (NO) en modelos murinos y tejidos humanos (no vivos). Los IBP aumentan la ADMA porque se unen e inhiben a la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), la enzima que degrada la ADMA.<sup>32</sup> A pesar de esto, no se ha demostrado causalidad del consumo de IBP e infarto agudo al miocardio, por lo que debemos esperar más estudios con mejor calidad de evidencia.

### **Infección por *Clostridium difficile***

El *Clostridium difficile* (CD) es la principal causa infecciosa de diarrea asociada con antibióticos y representa el 12% de las infecciones adquiridas en el hospital. La literatura reciente ha demostrado un mayor riesgo de infección por CD con el uso de IBP. Se desconoce el mecanismo exacto, con hipótesis que señalan que la forma vegetativa de CD, que en condiciones fisiológicas es eliminada por el ácido, sobrevive en el contenido gástrico cuando el pH se modifica a >5.<sup>33</sup> Se realizó una evaluación sistemática del riesgo de infección por CD adquirida en el hospital después de la exposición al IBP. Se encontraron 23 estudios observacionales 10,307 casos de infección por CD adquirida en el hospital, mostrando probabilidades de 1.81 (IC 95% 1.52-2.14) en pacientes con consumo de IBP, concluyendo que los IBP aumentan significativamente el riesgo.<sup>34</sup>

### **Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado**

Un metaanálisis con total de 19 artículos con 7,055 sujetos mostró una asociación estadísticamente significativa entre el aumento del riesgo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO del inglés *small intestinal bacterial overgrowth*) y el uso de IBP (OR 1.71, IC 95%: 1.20-2.43). Los análisis de subgrupos demostraron una asociación entre el uso de IBP y el SIBO en estudios que emplearon el cultivo de aspirados de intestino delgado y las pruebas de aliento de hidrógeno con glucosa como pruebas de diagnóstico para SIBO, sugiriendo que el uso de IBP aumenta moderadamente el riesgo de SIBO.<sup>35</sup>

### **Colitis microscópica**

La colitis microscópica (CM) causa diarrea crónica y se ha asociado previamente con el uso de IBP. En un período de 10 años, se identificaron 10,652 pacientes con diagnóstico de CM, de los cuales 6,254 (59%) tenían colitis colagenosa y 4,398 (41%) colitis linfocítica. Se encontraron asociaciones fuertes entre el uso actual de IBP y la colitis colagenosa (OR 6.98; IC 95%: 6.45-7.55) y la colitis linfocítica (OR 3.95; IC 95%: 3.60-4.33). Esta asociación se observó con cualquier tipo de IBP. La asociación más fuerte fue con el uso actual de lansoprazol tanto para la colitis colagenosa como para la colitis linfocítica.<sup>36</sup>

### **Encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea**

El efecto deseado de los IBP es disminuir la producción de ácido gástrico y elevar el pH del estómago, pero como efecto secundario, esta eliminación de la barrera del ácido gástrico facilita el crecimiento excesivo de bacterias intestinales. Esto aumenta el riesgo de traslocación de las bacterias intestinales

a los ganglios mesentéricos y, desde allí, a la sangre y los glóbulos. En un estudio con 865 pacientes con cirrosis y ascitis, se vio que 39% utilizaban IBP. Hubo 189 episodios nuevos de encefalopatía hepática (EH) durante el seguimiento y el riesgo acumulado de 1 año fue del 31% para quienes usaron IBP al inicio del estudio versus 25% para los que no lo hicieron. El índice de riesgo ajustado por el factor de confusión (HR) de EH para el uso actual de IBP versus no uso actual fue de 1.36 (IC 95%: 1.01-1.84). El HR para EH manifiesto fue mayor (1.88; IC:95%:1.21-1.91). Durante el seguimiento, 86 pacientes desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea (PBE). El HR ajustado de PBE para los usuarios actuales de IBP versus no usuarios fue de 1.72 (IC 95%: 1.10-2.69).<sup>37</sup>

### **Neumonía**

Para valorar la asociación entre el uso de fármacos supresores del ácido y el riesgo de neumonía se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis con 31 estudios: cinco estudios de casos y controles, tres estudios de cohortes y 23 ensayos controlados aleatorios. Un metaanálisis de los ocho estudios observacionales mostró que el riesgo general de neumonía era mayor entre las personas que usaban IBP (OR 1.27, IC 95%: 1.11-1.46).<sup>38</sup>

### **Miopatía**

En la base de reacciones adversas a medicamentos de la OMS (VigiBase) se encontraron un total 292 informes de diversas miopatías asociadas a IBP, excluyendo 868 casos de "mialgia". En este análisis, 69 pacientes se recuperaron cuando se retiró el medicamento y, en 15 pacientes, la reacción se repitió cuando se restableció el medicamento. En un tercio de los 292 casos, el IBP fue el único fármaco administrado y el único fármaco sospechado por el informador en el 57% en los casos que se utilizó medicación concomitante. En este análisis, se documentan tres casos índice. Uno involucra al mismo paciente que toma tres IBP diferentes (lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol) en diferentes períodos de tiempo, con mialgia y debilidad muscular que ocurren con los tres medicamentos. En los otros dos casos índices, las miopatías con esomeprazol y omeprazol se informaron con una recaída positiva. En 27 casos se reportó miositis o polimiositis en 35 casos rabdomiólisis. En 9 de estos casos, el IBP se retiró y la reacción disminuyó. En 17 de los casos de rabdomiólisis, ésta ocurrió durante la primera semana en 9 casos y en 3 casos la reacción ocurrió entre 14 días y 3 meses de tratamiento. En 12 de estos pacientes, se tomó concomitantemente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina). Estos casos proporcionan pruebas convincentes de que existe una asociación causal entre los IBP y miopatía, incluida la polimiositis.<sup>39</sup>

### **Anemia**

El mecanismo predominante para el desarrollo de anemia en pacientes con consumo de IBP es a través de la reducción de acidez gástrica que condiciona una absorción reducida de hierro y vitamina B12.<sup>1</sup>

### **Pólipos de glándulas fúndicas**



El uso prolongado de IBP se asocia con un aumento de hasta cuatro veces el riesgo de pólipos de glándulas fúndicas. Desde el punto de vista etiológico, estos pólipos parecen surgir debido a la hiperplasia de las células parietales y las protuberancias de las células parietales que resultan de la supresión ácida. En un estudio con 599 pacientes, de 322 usuarios de IBP, 107 tenían pólipos de glándulas fúndicas. El uso a largo plazo de IBP se asoció con un mayor riesgo de pólipos de glándulas fúndicas (uso de 1-4.9 años: OR 2.2, IC 95%: 1.3-3.8; > 5 años: OR 3.8, IC 95%: 2.2-6.7) mientras que la terapia a corto plazo (<1 año) no lo fue (OR 1.0, IC 95%: 0.5-1.8).<sup>40</sup>

#### Asociación con infección por *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* causa gastritis crónica activa con localización predominante en el antro gástrico. Esto predispone al desarrollo de atrofia de la mucosa, metaplasia intestinal, displasia y eventualmente, cáncer gástrico. Los efectos de la supresión ácida sobre la infección por *H. pylori* y la gastritis asociada no están claros. Sin embargo, el rápido desarrollo de la gastritis atrófica se ha observado de manera constante en varios estudios durante la baja producción de ácido. La terapia con IBP produce un fuerte aumento de la gastritis en cuerpo, lo que puede explicar el desarrollo de atrofia corporal en un número sustancial de pacientes después de varios años de tratamiento supresor de ácido continuo. Los pacientes que necesitan terapia supresora de ácido a largo plazo deben recibir terapia de erradicación si son *H. pylori* positivos.<sup>41</sup>

#### Interacciones medicamentosas

Debido a que los IBP elevan el pH intragástrico interfieren con la absorción de algunos medicamentos; la solubilidad de algunos fármacos puede reducirse sustancialmente en pH neutro en comparación con las condiciones ácidas. En este contexto, se ha demostrado que los IBP reducen la biodisponibilidad de muchos medicamentos (por ejemplo, ketoconazol, atazanavir) en un 50% o más en comparación con los valores de control. El omeprazol se asoció con reducción en el aclaramiento sistémico de diazepam en 30% y de fenitoína en el 10%. Altera la farmacocinética del metotrexato y del micofenolato de mofetilo, que se caracterizaron por una disminución en la exposición máxima y la disponibilidad de ácido micofenólico. Se han realizado numerosos estudios posteriores para investigar el potencial de interacciones entre los IBP y otros medicamentos asociados con la inhibición metabólica de las actividades enzimáticas del CYP450. De los IBP, en especial el omeprazol, tiene un potencial considerable para las interacciones farmacológicas debido a su alta afinidad por el CYP2C19 y su afinidad moderada por el CYP3A4. En contraste, el pantoprazol-Na parece tener menor potencial de interacciones con otros medicamentos. El lansoprazol y rabeprazol también parecen tener un potencial de interacción más débil que el omeprazol, aunque sus perfiles de interacción, junto con los de esomeprazol y dexlansoprazol, se han investigado de manera menos exhaustiva.

Sólo unas pocas interacciones de medicamentos que involucran a los IBP son de importancia clínica, entre ellas su

efecto perjudicial al inhibir el metabolismo de clopidogrel dominado por CYP2C19 en su metabolito activo. El omeprazol induce actividad de CYP1A2 solo en una dosis alta (120 mg diarios) pero no en una dosis estándar (40 mg diarios).<sup>26</sup> En un estudio doble ciego controlado con placebo con 124 pacientes sometidos a implante de stent coronario, recibieron aspirina (75 mg/día) y clopidogrel (dosis de carga, seguida de 75 mg/día); fueron asignados al azar para recibir omeprazol concomitantemente (20 mg/día) o placebo durante 7 días, encontrando que la actividad del clopidogrel en las plaquetas, probada por la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP), disminuye en los pacientes que reciben tratamiento con IBP. El omeprazol redujo significativamente el efecto inhibitorio de clopidogrel en la plaqueta P2Y12 según lo evaluado por la prueba de fosforilación VASP. El impacto clínico de estos resultados sigue siendo incierto, pero merece una mayor investigación.<sup>26,42,43</sup>

#### Proyecciones

A pesar de que los IBP son notablemente efectivos y seguros para lograr una adecuada supresión ácida gástrica, todavía se encuentran lejos de ser el antisecretor "ideal", ya que un fármaco antisecretor ideal debería permitir control ácido total y ser dependiente de la dosis, además sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas deberían ser predecibles. Asimismo, el fármaco ideal debería tener una biodisponibilidad oral alta, un inicio de acción rápido y pocas, o ninguna, interacción con alimentos o uso concomitante de otros fármacos, así como no tener efectos adversos.<sup>44</sup> Es por esto que la investigación ha continuado y han surgido nuevas moléculas, algunas de la misma familia como el ilaprazol y otras, como ya se ha comentado, pertenecientes a un nuevo grupo de fármacos, P-CABs, siendo el primero y próximamente en México el vonoprazan, y más recientemente el tegoprazan. El ilaprazol es un nuevo IBP, que se utiliza desde hace varios años en Asia, sobretodo Corea del Sur, donde fue creado y más recientemente en China. Es importante mencionar que recientemente ha llegado a nuestro país. El mecanismo de acción del ilaprazol para suprimir la secreción ácida, es prácticamente el mismo que el omeprazol, sin embargo, estudios pre-clínicos han reportado una vida media más prolongada y mayor supresión ácida de una manera dosis-dependiente, siendo su seguridad similar a la reportada con el omeprazol. Esta superioridad incluso siendo probada contra el esomeprazol.<sup>45-46</sup> Incluso se cuenta con presentación intravenosa, contando ya con evidencia de su efectividad para el tratamiento de úlcera péptica a dosis de 10 mg cada 24 hrs en comparación con el resto de IBP, y la presencia de menos efectos adversos, así como no presentar afectación en sus efectos por polimorfismos en el CYP2C19. Llegándose a postular que 5 mg de ilaprazol equivalen a la potencia de 20 mg de omeprazol.<sup>47</sup> Además, existen más patologías gastrointestinales para las cuales se ha demostrado alta efectividad con el ilaprazol como ERGE erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), en erradicación para *H. pylori*, e incluso en procedimientos endoscópicos como la disección endoscópica de la submucosa, donde la

supresión ácido es de vital importancia para evitar complicaciones.<sup>48-51</sup>

Los P-CABs se desarrollaron en los 80s, y han sido estudiados por varias compañías farmacéuticas en el mundo, ya que inhiben de manera rápida, efectiva y reversible la bomba de protones. Sin embargo varias moléculas no han llegado al mercado por efectos adversos además de no demostraron superioridad contra los IBP (linaprazan y soraprazan).<sup>4</sup>

El vonoprazan es un P-CAB altamente estudiado y probada su eficacia sobretodo en países asiáticos. Se trata de una molécula con mayor afinidad y menor aclaramiento en las células parietales gástricas que los IBP convencionales, en específico lansoprazol. Al exponerse a condiciones ácidas permanece estable y el ácido no lo neutraliza. Su concentración es 10 veces mayor en el canalículo secretor de la célula parietal, que en el plasma, lo que le permite inhibir la bomba de  $H^+/K^+$ -ATPasa por mayor tiempo que un IBP convencional.<sup>4,52</sup> Otra ventaja del vonoprazan es que se puede consumir antes, durante o posterior a los alimentos y la tasa de absorción no se afectará, llegando a alcanzar la concentración plasmática máxima en menos de 2 horas, posteriormente la vida media en plasma es de 9 h, lo anterior en comparación con los IBP convencionales los cuales se deben consumir 30-60 minutos antes del alimento para garantizar su absorción, además la vida media plasmática es de 2 h. Por lo anterior, el vonoprazan permanece más tiempo en sangre y puede bloquear rápidamente y continuamente la secreción ácida gástrica.

Un IBP convencional requiere de 3 a 5 días para alcanzar y mantener una inhibición de la secreción ácida gástrica continua, en comparación con esto, el vonoprazan con una dosis única de 20 mg puede aumentar el pH gástrico a 7 en 4 horas, siendo este efecto lo que ha mostrado su superioridad en esofagitis erosiva. Lo anterior ya probado desde hace varios años en países asiáticos como Japón, así como con evidencia ya en occidente, en el Reino Unido.<sup>52-53</sup> Una de las indicaciones clínicas actuales para el uso de vonoprazan es como parte de inhibidor de la secreción ácida en la terapia de erradicación para *H. pylori*, incluso con evidencia en meta-análisis con terapia triple clásica a favor del vonoprazan en comparación del lansoprazol. Además, evidencia reciente propone mayor eficacia para erradicar *H. pylori* en aquellas cepas resistentes a claritromicina.<sup>54-55</sup> Otra indicación para el

vonoprazan es la ERGE erosiva, contando ya con múltiples estudios demostrando no solo, la no inferioridad, si no de hecho, mejor respuesta con el vonoprazan para la respuesta de las erosiones esofágicas, así como para evitar su recurrencia.<sup>56-</sup>

<sup>57</sup> Además el resto de indicaciones clínicas, para las cuales se ha demostrado no inferioridad en comparación con los IBP convencionales son por un lado en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, con excelentes resultados a 8 semanas.<sup>58</sup> Por otro lado se ha comprobado en estudios fase 3 la eficacia del vonoprazan para la prevención de recurrencia de úlceras pépticas por AINEs y por ácido acetil-salicílico a dosis cardioprotectoras.<sup>59-60</sup> La eficacia del vonoprazan es indiscutible, sin embargo, como todo fármaco está asociado a efectos adversos. Al ser un excelente fármaco para inhibir la secreción ácida, se piensa que existe asociación con su uso a largo plazo, ocasionando hipergastrinemia, disbiosis, así como a infección por CD, sin embargo faltan estudios a largo plazo de los efectos adversos de este fármaco.<sup>4,61</sup> Además se han reportado efectos adversos menores propios del fármaco como: nasofaringitis, diarrea, estreñimiento, inflamación del tracto respiratorio superior, gastroenteritis y eczema.<sup>59-60</sup>

Por último, un nuevo fármaco P-CAB, tegoprazan, ha demostrado en estudios *in vitro* y en modelos animales su efectividad para inhibir potentemente y continuamente la bomba de  $H^+/K^+$ -ATPasa, sin embargo faltan estudios en humanos para valorar su efectividad y seguridad.<sup>62</sup>

## Conclusiones

Los fármacos antisecretores y en especial los IBP deben utilizarse en pacientes con una indicación médica precisa, de esta manera son fármacos confiables y seguros. Se recomienda utilizarlos a la menor dosis necesaria y por el menor tiempo posible.

Su eficacia y seguridad justifican su uso, incluso con los efectos adversos que se han asociado. Mismos que se han basado en estudios observacionales y con asociaciones débiles. Existen nuevos fármacos en desarrollo y por llegar a nuestro país con aparente mejor efectividad, sin embargo continuarán inhibiendo la secreción ácida y continuarán los efectos adversos asociados a esto.

**Conflicto de interés.** Los autores del precedente trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés, el cual impida la libre comunicación de este manuscrito.

## Referencias bibliográficas

- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):35-48.
- Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):219-32.
- Sakurai K, Suda H. Efficacy of acid suppression therapy. In: Tominaga K, Kusunoki H (eds) *Functional dyspepsia: Evidences in pathophysiology and treatment*. Singapore: Springer; 2018.
- Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: A new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):334-44.
- Esquivel-Ayanegui F. Nuevos fármacos en el tratamiento de la ERGE. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011; Supl.1(76):22-25.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1842-60.
- Silverthorn D. Fisiología Humana, Un enfoque integrado. 4º ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni M, Perrin AE, Noblet-Dick, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
- Rodríguez-Palomo D, Alfaro-Benavides A. Actualización de la fisiología gástrica. *Med Leg Costa Rica*. 2010 Sep;27(2):59-68.
- Yakabi K, Kawashima J, Kato S. Ghrelin and gastric acid secretion. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7; 14(41)6334-8.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27-37.
- Baron JH. The history of acid inhibition. *Yale J Biol Med*. 1994 May-Aug;67(3-4):97-106
- Rosenfeld L. William Prout: early 19<sup>th</sup> century physician-chemist. *Clin Chem*. 2003 Apr;49(4):699-705.
- Fiske SC. Peptic ulcer disease, cytoprotection, and prostaglandins. *Arch Intern Med*. 1988 Oct;148(10):2112-3.
- Molinder HK. The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. 1994 Oct;19(3):248-54.
- Kounenis G, Koutsoviti-Papadopoulou M, Elezoglou A, Voutsas A. Comparative study of the H2-receptor antagonists cimetidine, ranitidine, famotidine and nizatidine on the rabbit stomach fundus and sigmoid colon. *J Pharmacobiodyn*. 1992 Oct;15(10):561-5.
- Senn-Bilfinger J, Sturm E. The development of a new proton-pump inhibitor: the case history of

- pantoprazole. In: Fischer J, Ganellin R (eds) Analogue-based drug discovery. Wiley; 2006.
18. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:19-24.
  19. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, et al. A Review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther.* 2017 May;34(5):1070-86.
  20. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec;12(6):448-57.
  21. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2435-42.
  22. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM.* 2010 Jun;103(6):387-95.
  23. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Aug;69(2):338-41.
  24. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol.* 2013 Jul;23(4):304-7.
  25. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Apr 24;11:1291-9.
  26. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Aug;49(8):509-33.
  27. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug;26(4):545-53.
  28. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):949-60.
  29. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacain R, et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016 Jan 4;11(1):1-9.
  30. 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 pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Apr;73(4):410-6.
  31. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease. *Am J Gastroenterol.* 2017 Dec;112(12):1802-08.
  32. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2013 Aug 20;128(8):845-53.
  33. Jump RLP, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):2883-7.
  34. Arriola V, Tischendorf J, Musuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Dec;37(12):1408-17.
  35. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):27-36.
  36. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegard A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Sep;48(6):618-25.
  37. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis patients with ascites. *Hepatology.* 2016 Oct;64(4):1265-72.
  38. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb;183(3):310-9.
  39. Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Jun;62(6):473-9.
  40. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, de Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 1;24(9):1341-8.
  41. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697-710.
  42. Wedemeyer R, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014 Apr;37(4):201-11.
  43. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec;10(6):528-34.
  44. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis.* 2006;24(1-2):11-46.
  45. Shin JS, Lee JY, Cho KH, Park HL, Kukulka M, Wu JT, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral doses of ilaprazole 10, 20 and 40 mg and esomeprazole 40 mg in healthy subjects: a randomised, open-label crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Sep;40(5):548-61.
  46. Wang H, Lang L, Ou N, Shi R, Hu H, Hu P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of multiple-infusion ilaprazole in healthy chinese subjects. *Clin Drug Invest.* 2016 Jun;36(6):463-70.
  47. Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):5119-23.
  48. Song IJ, Kim HK, Lee NK, Lee SK. Prospective single arm study on the effect of ilaprazole in patients with heartburn but no reflux esophagitis. *Yonsei Med J.* 2018 Oct;59(8):951-9.
  49. Ahn HJ, Kim DP, Chu MS, Yun HJ, Kim SH, Lee SW, et al. Efficacy and safety of the triple therapy containing ilaprazole, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment in *Helicobacter pylori* infections. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:1654907.
  50. Bang CS, Shin WG, Seo SI, Choi MH, Jang HJ, Park SW, et al. Effect of ilaprazole on the healing of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: randomized-controlled, multicenter study. *Surg Endosc.* 2018.
  51. Xue Y, Qin X, Zhou L, Lin S, Wang L, Hu H, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, multi-center study of ilaprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Clin Drug Invest.* 2016 Dec;36(12):985-92.
  52. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (Vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jun 25;6:e94.
  53. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):636-48.
  54. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):106-14.
  55. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2018 Aug;23(4):e12495.
  56. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Sep;42(6):685-95.
  57. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol.* 2018 Apr 14;24(14):1550-61.
  58. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):240-52.
  59. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut.* 2018 Jun;67(6):1042-51.
  60. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut.* 2018 Jun;67(6):1033-41.
  61. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):84-94.
  62. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018 Feb;364(2):275-86.