

PUNTO DE VISTA

## “Diseñando un traje a la medida”: los inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Sergio Sobrino-Cossío<sup>1</sup>, Juan Carlos López-Alvarenga<sup>2</sup>, José María Remes-Troche<sup>3</sup>, Elymir Soraya Galvis García<sup>4</sup>, Julio César Soto-Pérez<sup>5</sup>, Óscar Teramoto-Matsubara<sup>6</sup>, Miguel Morales-Arámbula<sup>7</sup>, Antonio Orozco Gamiz<sup>8</sup>, José Luis Tamayo de la Cuesta<sup>9</sup>, Gualberto Mateos<sup>10</sup>, Arturo Jiménez<sup>11</sup>, Adolfo Saez<sup>11</sup> y José Antonio Vargas<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endoscopia. Hospital Ángeles del Pedregal. Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F.

<sup>2</sup>Dirección de Investigación. Hospital General de México. OD. México D.F. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Médico Biológicas. Universidad Veracruzana. <sup>4</sup>Práctica Privada. Clínica La Arboleda. Caracas, Venezuela.

<sup>5</sup>Clínica de Fisiología Digestiva. Hospital Metropolitano. Servicio de Gastroenterología y Endoscopia.

Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. México, D.F. <sup>6</sup>Unidad de Gastroenterología y Motilidad. Palmas.

Mexico City. <sup>7</sup>Unidad de Gastroenterología. Hospital Privado. Guadalajara, Jalisco. <sup>8</sup>Unidad de Gastroenterología.

Hospital Privado. Guadalajara, Jalisco. <sup>9</sup>Hospital Ángeles. Culiacán, Sinaloa. <sup>10</sup>Hospital Ángeles del Pedregal.

<sup>11</sup>Departamento de Investigaciones Clínicas Nycomed S.A. de CV. México

### RESUMEN

La Clasificación de Montreal divide la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) en síndromes esofágicos sintomáticos y con daño a la mucosa y en síndromes extraesofágicos con asociación establecida al ácido y asociación propuesta. En síntomas ERGE típicos el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es satisfactorio (> 90%) a 8 semanas en la mayoría de los casos. Las tasas de respuesta a los IBP en la ERGE son muy variables; ya que también dependen de un adecuado diagnóstico clínico de la enfermedad; la endoscopia diferencia el fenotipo macroscópico de la ERGE. La variedad no erosiva (prevalencia 50-70%) tiene una tasa de respuesta sintomática diferente ya que el ácido no es causa suficiente para explicar los síntomas. Las posibles explicaciones a la falla al tratamiento son el apego al tratamiento, alteraciones en el metabolismo y características de IBP y diagnóstico inadecuado. Los síntomas refractarios se relacionan con neutralización del contenido por el uso crónico de IBP.

Las manifestaciones extraesofágicas se asocian con otros mecanismos fisiopatológicos como la disfunción del sistema nervioso autónomo. En estas entidades es necesario establecer la relación o no con el ácido para determinar el uso con IBP o considerar otros fármacos. Es decir, necesitamos responder a las preguntas en quien, para qué, cómo y por cuánto tiempo, para diseñar un “traje a la medida”. Por último, la seguridad y la tolerabilidad a IBP son factores a considerar en pacientes de edad avanzada que requieren su uso crónico y que generalmente tienen enfermedades crónicas concomitantes.

**Palabras clave:** ERGE. Pirois. ERGE no erosiva. IBP. Manifestaciones extraesofágicas ERGE.

### ABSTRACT

The Montreal Definition and Classification divides Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) into esophageal symptomatic syndromes (and with mucosal damage) and extraesophageal syndromes (with acid established association and proposed association). In typical GERD symptoms, an 8-week treatment with PPIs is satisfactory in most cases (> 90%). Response rates to PPIs in GERD are highly variable, as they also rely on an appropriate clinical diagnosis of the disease; endoscopy differentiates the macroscopic GERD phenotype. The non-erosive variety (50-70% prevalence) has a different symptomatic response rate, as gastric acid is not the sole etiology of symptoms. The possible explanations of treatment failure include treatment adherence, PPI metabolism alterations and characteristics, and inadequate diagnosis. Refractory symptoms are related to gastric content neutralization by the chronic use of PPIs.

Extraesophageal manifestations are associated with other pathophysiological mechanisms where an autonomic nervous system disturbance gives rise to symptoms. In these clinical entities, the relationship between symptoms and acid needs to be established in order to determine the use of PPIs, or consider other drugs. In other words, so as to “custom-tailor the best-fitting therapy” we need to answer the questions for whom, for what, how and for how long. Finally, PPI safety and tolerability are factors to be considered in elderly patients requiring chronic PPI use, who usually have chronic concomitant illnesses.

**Key words:** GERD. Heartburn (pyrosis). Non-erosive GERD. PPIs. GERD extraesophageal manifestations.

Recibido: 16-02-2012  
Aceptado: 28-06-2012

Correspondencia: Sergio Sobrino Cossio.  
e-mail: ssobrinocossio@prodigy.net.mx

Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, Galvis García ES, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arámbula M, Orozco Gamiz A, Tamayo de la Cuesta JL, Mateos G, Jiménez A, Saez A y Vargas JA. “Diseñando un traje a la medida”: los inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:367-378.

## INTRODUCCIÓN

Considerar un traje a la medida es dar a cada entidad patológica un tratamiento construido *ad hoc* para el alivio de las manifestaciones de la enfermedad. La fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la antes conocida como enfermedad ácido-péptica ha variado notablemente en los últimos años. Esto se debe a los inhibidores de bomba de protones (IBP) y al avance tecnológico de los métodos diagnósticos. Anteriormente se hablaba de una entidad (enfermedad ácido-péptica) que albergaba muchas condiciones que en la actualidad se han logrado definir mejor. Para cada entidad se cuenta con una proposición terapéutica, que en la mayoría de los casos funciona para el alivio de los síntomas, sin embargo existen casos refractarios o recurrentes a los que debemos adaptar las herramientas terapéuticas con las que contamos en este momento.

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), las tasas de respuesta a los IBP son variables y dependen del diagnóstico clínico –manifestaciones, comorbilidad y sobreposición de síntomas con otras entidades de alta prevalencia como son los trastornos funcionales digestivos (TFD)–. En pacientes con síntomas típicos y erosiones esofágicas la tasa de respuesta a IBP es satisfactoria (> 90%) a 8 semanas en la mayoría de los casos, incluso a corto plazo; sin embargo, en síntomas persistentes o recurrentes, la respuesta se relaciona con el fenotipo del síndrome clínico que predomina en el paciente (1). La endoscopia diferencia el fenotipo macroscópico de la ERGE, sin embargo, en la variedad no erosiva (prevalencia 50-70%) las tasas de respuesta sintomática difieren significativamente entre los grupos debido a que el ácido no es una causa de explicación suficiente. Las fallas al tratamiento se relacionan con el apego al tratamiento (tiempo insuficiente, dosis inadecuada, relación entre el tiempo de la ingesta y los alimentos), alteraciones en el metabolismo del fármaco (vaciamiento gástrico retardado, metabolizadores rápidos), características de los IBP (eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacogenómica) y del diagnóstico inadecuado (esofagitis eosinofílica, gastroparesia, dispepsia funcional) debido a la sobreposición sintomática. Los síntomas refractarios (asociados a reflujo débilmente ácido y no ácido) se relacionan con neutralización por el uso crónico de IBP (1-3).

Las manifestaciones extraesofágicas se pueden asociar con otros mecanismos fisiopatológicos en donde existe disfunción del sistema nervioso autónomo generando síntomas. En estas entidades es necesario establecer la relación de los síntomas con el ácido para poder predecir la respuesta clínica a los IBP con mayor certidumbre o considerar otros fármacos. Es decir, necesitamos responder a las preguntas en quien, para qué, cómo y por cuánto tiempo, para diseñar un “traje a la medida”, considerando otras entidades sintomáticas con alta prevalencia. Por último, la seguridad y la tolerabilidad a IBP son factores a considerar en pacientes de edad avanzada que requieren el uso crónico de un IBP y que generalmente tienen enfermedades crónicas concomitantes.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Los IBP, derivados del benzimidazol y la imidazopiridina, cambiaron la historia natural de las enfermedades relacionadas con el ácido –úlcer péptica (UP), gastropatía erosiva y ERGE–; tienen mayor eficacia terapéutica y efectividad clínica que los antagonistas de los receptores de la histamina tipo 2 o H<sub>2</sub> (AR-H<sub>2</sub>) para suprimir la secreción ácida en forma sostenida (4). El omeprazol fue la primera droga en su clase (1989), posteriormente se comercializaron el lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000) y esomeprazol (2001). El costo anual directo e indirecto en EE. UU. de tratar la ERGE excede los 10 billones de dólares (4). Sin embargo, la tasa de respuesta a lo largo del tiempo con los IBP dista por mucho de ser la óptima (7); y la tasa de eventos adversos incrementó de 30.000 en 1998 a 90.000 en 2005 (4,5).

### ¿Cómo elegimos un IBP?

Aunque todos ellos son eficaces, los estudios muestran tasas variables en el control del pH intragástrico y en la respuesta sintomática. La decisión de cómo elegir un IBP debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad, calidad de vida, farmacogenómica y costo-efectividad. Las simples escalas ordinales de Likert miden el impacto de los IBP en el control sintomático.

Los IBP idealmente deben tener una dosis-respuesta, galénica diversa, dosis oral e intravenosa similar, farmacocinética lineal, farmacodinamia precisa, no interacciones medicamentosas, seguridad y buena tolerabilidad; deben ser favorables para el paciente en análisis de costo-beneficio o costo-utilidad, eficaz en al menos 80% para el alivio inmediato y sostenido de los síntomas, y además, deben evitar complicaciones o recaídas (Tabla I). Sin embargo, existen varios factores que modifican la eficacia del medicamento, entre ellos: el tiempo transcurrido entre ingesta del fármaco y de los alimentos, que produce cambios en la biodisponibilidad, vida media ( $t_{1/2}$ ), área bajo la curva ( $ABC_{0-24}$ ), unión a cisteínas (6), la galénica, dosis (estándar, fraccionada o doble), tolerabilidad, eventos adversos (interacción con el citocromo P<sub>450</sub>, CYP2C19 y CYP3A4) y reacciones secundarias. La efectividad clínica en la comunidad puede ser calculada en forma aproximada al multiplicar la eficacia del fármaco, la eficacia en el diagnóstico y el apego al tratamiento (7). Por ejemplo, aunque la eficacia del fármaco y del diagnóstico sean buenas (90%), una disminución en el apego al tratamiento, de 90 a 70%, impactará negativamente en la tasa de respuesta al tratamiento.

### Mecanismos de acción de los IBP

El estómago humano contiene más de un billón de células parietales que secretan 0,16 M de ácido clorhídrico

Tabla I. Propiedades farmacocinéticas de los IBP (oral)

	<i>Omeprazol</i>	<i>Esomeprazol</i>	<i>Lansoprazol</i>	<i>Rabeprazol</i>	<i>Pantoprazol</i>
Biodisponibilidad (%)	30-40	50-68	80-85	52	77
Tiempo de concentraciones plasmáticas (h)	0,5-3,5	1,0-2,0	1,5-2,0	1,0-2,0	1,1-3,1
Vida media de eliminación plasmática (h)	0,5-1,0	11,3	1,3-1,7	0,7-1,5	1,0-1,9
Patrón de cinética plasmática	No lineal	No lineal	Lineal	Lineal	Lineal
Unión a proteínas (%)	95	97	97	96	98
Metabolismo	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Reducción no enzimática Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)
Dosis oral de excreción urinaria (%)	77	80	14-23	30-35	71-80

(HCl) en respuesta a tres estímulos fisiológicos: acetilcolina, histamina y gastrina. La bomba de protones (BP) de las células parietales es responsable de la secreción ácida gástrica; esta se lleva a cabo en tres fases: 1) cefálica, 2) gástrica y 3) intestinal, responsables en el 30, 50 y 20%, respectivamente (8). El conocer estos aspectos fisiológicos explica el porqué se recomienda consumir estos productos 30 minutos antes de ingerir los alimentos, con el fin de inactivar al máximo las bombas de protones (30% + 50% = 80%), optimizando de esta manera su desempeño, ya que hay que recordar que la  $t_{1/2}$  de los IBP, es muy corta (0,7-1,2 horas).

El genotipo puede ser la causa de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre IBP produciendo efectos terapéuticos diversos e interacciones medicamentosas en un mismo individuo (7,9). Los IBP son prodrogas, siendo su constitución la de bases débiles inactivas con carga neutra (lipofílica) que pasan intactas a través del estómago y se absorben en el duodeno; llegan al torrente circulatorio (concentración plasmática  $\approx$  0,5 a 2 mg/ml), se unen a proteínas (> 95%), atraviesan compartimentos intracelulares (membranas) con ambiente ácido, y se acumulan selectivamente en los canalículos de la membrana basolateral de la célula parietal (especificidad de órgano). En el organismo, la célula parietal es el único espacio cerrado con pH < 4 que está rodeado por una membrana; el rabeprazol también puede acumularse en otros compartimentos con pH > 4 (neurona, riñón y hueso). En los canalículos de las células parietales se da el proceso de activación o conversión de prodroga a droga activa de los IBP; el primer paso es una primera protonación a un pKa1 (pKa1 3,8-4,5, pH 1) en la molécula de piridina, lo que promueve la ionización, en este estado ionizado, los IBP se tornan impermeables a la membrana celular promoviendo su acumulación en las células parietales; una segunda protonación de pKa2 en la molécula de benzimidazol o imidazopiridina produce un re-arreglo químico creando un metabolito activo

(ácido sulfénico) que inhibe la enzima H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> ATPasa, esencial en la tasa de activación de la molécula y estabilización de la supresión ácida. La molécula activa forma uniones covalentes (enlaces disulfuro) con cisteínas de la superficie exoplásmica de la enzima inactivando la BP; los estudios de Sachs y cols. demostraron que aún a pesar de la unión covalente entre el IBP y la BP, el bloqueo de la BP no es irreversible, esto se explica por la acción reductora del glutatión sobre los puentes disulfuro presentes en la unión covalente entre el IBP y la BP, desestabilizando la unión (9-14).

### ¿De qué depende que la unión a las BP sea o no reversible?

Después de la inhibición por IBP, la recuperación de la secreción ácida depende de dos factores (8,9,14): a) del recambio proteico (síntesis de nuevas BP), dependiente de la vida media ( $t_{1/2}$ ) ( $\approx$  54 horas); y b) la ruptura de las uniones en los enlaces disulfuro. El tiempo promedio de recuperación de la secreción en ratas, después de la inhibición con omeprazol, es de 15 horas; y en humanos de 28 y 46 horas con omeprazol y pantoprazol, respectivamente (6,10-14). La reversibilidad de la unión entre los IBP y las BP depende de la localización de la cisteína a la que se une el IBP (la unión a la cisteína depende de la modificación estructural principalmente en la piridina o el benzimidazol en el IBP); omeprazol y esomeprazol se unen a las cisteínas 813 y 892, mientras que lansoprazol y rabeprazol a las cisteínas 813, 892 y 321. El 84% del omeprazol se une a la cisteína 813; mientras que 50% del pantoprazol y el tenatoprazol se unen a la 813 y la otra mitad a la 822. La irreversibilidad de unión y el mantenimiento del bloqueo de las BP son alterados por la acción del glutatión (agente reductor), el cual desestabiliza la unión covalente (puentes disulfuro) entre el IBP y la

BP. Los IBP que son susceptibles al glutatión son los que se encuentran unidos a las cisteínas 813 y 321, aquellos que por la modificación en su estructura se protonen de manera más lenta (segunda protonización) se unen a la cisteína 822, por su localización esta unión no es susceptible a la acción del glutatión, generando finalmente un bloqueo más estable sobre las BP (9-14). La  $t_{1/2}$  plasmática del tenatoprazol es mayor que omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (8 *versus* 1-1,5 horas), por lo que inhibe la secreción ácida en forma más prolongada (13).

La estructura de cristal y naturaleza hidrofóbica difieren haciendo que la forma sódica tenga mayor biodisponibilidad que la forma libre (14). El comportamiento diferente se debe a la biodisponibilidad (77% pantoprazol, 80-90% lansoprazol, y 89% esomeprazol), concentraciones (máxima  $-C_{max}$  y mínima  $-C_{min}$ ),  $ABC_{0-24}$  y vías de eliminación. Las isoenzimas del sistema CYP participan en el metabolismo hepático [CYP2C19 (S-mefenitoinhidroxilasa) y CYP3A4 (excepto rabeprazol)] transformándolas a moléculas activas antes de eliminarlas (6,12-14).

## Metabolismo de los IBP

Las diferencias entre IBP se deben a su degradación en el sistema  $P_{450}$  (CYP). El omeprazol se metaboliza (CYP2C19) en 5'-OH-omeprazol, y (CYP3A4) 5'-OH-omeprazol sulfona; el esomeprazol, con similar metabolismo tiene una tasa de hidroxilación más lenta; estos inhiben la actividad de CYP2C19 e incrementan sus concentraciones plasmáticas. Esto explica las interacciones medicamentosas particularmente con el clopidogrel que, como prodroga, necesita ser metabolizado por CYP2C19 para ser activo. La inhibición de CYP2C19 por omeprazol y esomeprazol interfiere con la conversión de clopidogrel al fármaco activo. El lansoprazol se metaboliza (CYP2C19 y CYP3A4) en 5'-OH-lansoprazol y lansoprazol sulfona. El pantoprazol se metaboliza (CYP2C19 y CYP3A4) en 5'-OH-pantoprazol y sulfona; y posteriormente a sulfato por la sulfotransferasa, que minimiza las interacciones medicamentosas. La vía metabólica del rabeprazol es la reducción no enzimática a un compuesto tio-éster; solo una parte es oxidado a desmetilado de rabeprazol o sulfona (CYP2C19 y CYP3A4) (9).

## Polimorfismos genéticos (PMG) de las isoenzimas del sistema CYP (CYP2C19)

Los PMG pueden explicar la variabilidad interindividual y étnica en la farmacocinética de los IBP. La proteína CYP2C19 (490 aminoácidos) es codificada por el gen CYP2C19 (9 exones; cromosoma 10; 10q24.1-q24.3). Los PMG ocurren entre japoneses (15-22,5%), chinos (13-20%) y en Melanesia (70%). CYP2C19\*1 representa un alelo tipo (15). En metabolizadores lentos (MetL), los alelos [CYP2C19\*2, casi exclusivamente en caucásicos (defecto puntual en el exón 5; cambio de base de guanina

por adenina) y CYP2C19\*3 en asiáticos (codón de finalización prematura en posición 636 del exón 4; cambio de base de guanina por adenina)] producen una proteína trunca e isoenzima inactiva. De acuerdo a los genotipos, se distinguen tres grupos de PMG: la actividad enzimática (enzima 1\*/1\*) está incrementada en metabolizadores rápidos (MetR), es moderada (enzima 1\*/2\* y 1\*/3\*) en intermedios (MetI) y disminuida (enzima 2\*/2\*, 2\*/3\* y 3\*/3\*) en MetL. La frecuencia de MetL en Europa es 2,3-8,5% y en China y Japón de 8-23% en quienes las concentraciones plasmáticas ([p]) de IBP están incrementadas. Recientemente, se reportó una variante del alelo CYP2C19\*17 (-806 C>T y -340 2C>T), más frecuente en suecos que en los chinos (18 *versus* 4%), responsable del metabolismo ultra-rápido. Los valores de  $ABC_{0-24}$  de una dosis oral de omeprazol 20 mg en homocigotos para el alelo CYP2C19\*17 alcanzó solo el 63% en comparación con los homocigotos para CYP2C19\*1. En diciembre de 2004 se comercializó (Roche Diagnostic®) una prueba genotípica de CYP2C19 (Ampli-Chip®CYP450) con eficacia del 99% para detectar PMG conocidos de CYP2D6 y CYP2C19 (9).

## Relevancia clínica de los polimorfismos CYP2C19

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas se reflejan sobre los diversos efectos antsecretorios, aunque hay una gran variabilidad interindividual. Los MetL tienen bajo aclaramiento y alta concentración plasmática de IBP razón por la cual experimentan incremento en la supresión de la producción de ácido y buena efectividad terapéutica; por el contrario, los MetR tienen aclaramiento aumentado, baja concentración plasmática y menor efecto antsecretorio. Las diferencias entre IBP se reflejan en los diferentes valores de  $ABC_{0-24}$ . El  $ABC_{0-24}$  del omeprazol y lansoprazol es más alto en MetL (4 a 15 veces), y en MetI (2 a 3 veces). El pantoprazol tiene comportamiento similar; su  $ABC_{0-24}$  es 6 veces más alta en los MetL. Las tasas de  $ABC_{0-24}$  con rabeprazol, por su metabolismo diferente, es de 1,2 entre MetR y MetL, ya que el polimorfismo genético CYP2C19 no afecta el  $ABC_{0-24}$ . El esomeprazol tiene mayor estabilidad metabólica y alta biodisponibilidad debido al efecto inhibitorio sobre CYP2C19 incrementando el  $ABC_{0-24}$ , independientemente de los genotipos (9).

## ¿Cómo modificamos la acción de los IBP?

Farmacológicamente existen modificaciones que permiten mejorar la acción de los IBP. Una forma es prolongando la  $t_{1/2}$  de eliminación. Después de la ingesta oral (15-60 min antes del alimento) de 30 mg lansoprazol, 20 mg rabeprazol o 40 mg pantoprazol, omeprazol o esomeprazol, la concentración plasmática disminuye (intervalo de la dosis) al final del día. A dosis convencionales, aunque no alcanzan estabilidad farmacocinética, los IBP logran estabilidad farmacodinámica. Con la 1ª dosis se inhiben  $\approx$  70%



de BP activas; el equilibrio entre la inhibición de los enlaces disulfuro y la nueva síntesis de BP se alcanza al 3<sup>er</sup> día en que se estabiliza la supresión ácida (16,17). Si se extiende la  $t_{1/2}$  plasmática el efecto antiselector se prolongará progresivamente. Si se disminuye la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica se incrementa la rapidez de acción, se prolonga la supresión, y si la absorción es independiente de los alimentos, entonces se tendría un mejor rendimiento (18). El efecto antiselector puede predecirse mediante parámetros farmacocinéticos [(ABC<sub>0-24</sub> y el porcentaje de tiempo con pH > 4 intragástrico (% t pH > 4)]. A mayor  $t_{1/2}$  plasmática mayor ABC<sub>0-24</sub> y por ende mayor efecto antiselector. Mantener un pH intragástrico mayor a 3 y a 4 se ha asociado con la cura de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica respectivamente, de igual forma, un pH intraesofágico mayor a 4 es asociado con la cura de la esofagitis erosiva (19-21). El lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol tienen una farmacocinética lineal (correlación entre la C<sub>max</sub> y ABC<sub>0-24</sub>), a diferencia de omeprazol y esomeprazol (no lineal), que inhiben significativamente CYP2C19 del citocromo P<sub>450</sub> (CYP) (22).

El anillo de imidazopiridina es causante de la más lenta activación del pantoprazol y tenatoprazol. La adición del grupo trifluorometil a la molécula de benzimidazol del pantoprazol prolonga su acción sobre la BP, debido a la mayor estabilidad de la molécula (23). El pantoprazol tiene una biodisponibilidad absoluta constante (77%) con altos niveles de unión a proteínas séricas (98%) y mínimas interacciones medicamentosas con CYP; su absorción no se afecta por el alimento y no tiene metabolitos activos. El tenatoprazol tiene ventajas teóricas sobre IPB-benzimidazoles en el control del ácido, particularmente en ERGE nocturno (24). Por otro lado, los antagonistas de la actividad de la bomba por competencia a los sitios de unión del K<sup>+</sup> (P-CABs: AZD0865, CS526, revaprazan y soraprazan), no requieren ser activados previamente de manera dependiente al medio ácido y han mostrado tener un efecto inhibidor rápido y eficiente (95% de inhibición después de 60 min de ser administrado) (25,26).

Otra forma de optimizar el desempeño de los IBP es duplicar o fraccionar (*split dose*) la dosis de IBP. Un estudio clínico (EC) aleatorio reportó que el esomeprazol 80 mg fue más efectivo que lansoprazol 60 mg para mantener un pH > 4 intragástrico durante >16 h; la dosis fraccionada de omeprazol fue más eficaz que la dosis estándar en el control del pH (29). No hubo diferencias en el control del pH diurno con diferentes dosis de omeprazol (40-0-0, 0-0-40 mg *versus* 20-0-20 mg) durante 7 días (n = 18 sanos); la dosis fraccionada fue superior en el control del pH intragástrico nocturno que la dosis estándar matutina o nocturna (60 vs. 30 vs. 20%; p = 0,02) (28).

Otra herramienta eficaz es modificar los sistemas de liberación para una acción prolongada y sostenida, haciéndolo dual o múltiple para que el principio activo, independientemente de la dosis, esté más tiempo disponible para su absorción. Las propiedades fisicoquímicas y condiciones biológicas del individuo permiten un aprovechamiento terapéutico máximo.

Los diversos mecanismos de liberación que utilizan los IBPs son (29,30):

- *Convencional o inmediata*: forma tradicional que retarda transitoriamente el efecto supresor.
- *Extendida*: forma lenta para extender el intervalo de dosificación.
- *Modificada*: los acarreadores en forma sódica permiten la absorción más rápida con altas C<sub>max</sub>; la forma magnésica, de absorción más lenta, incrementa la  $t_{1/2}$  terminal. La liberación programada incrementa su biodisponibilidad.
- *Controlada*: (patrón cinético predeterminado) cede el principio activo reduciendo efectos secundarios; prolonga el tiempo, y protege al fármaco (enzimas o degradación por el ácido).
- *Prolongada*: incorpora sustancias que regulan la absorción o eliminación del fármaco, aumentando el tiempo de acción terapéutica (máxima eficacia), evita su biodegradación durante la distribución con riesgos mínimos. La sustancia activa es cedida en un punto concreto del organismo (vectores y/o acarreadores) a ritmo y periodo de tiempo predeterminados.
- *Repetida*: se liberan fracciones en determinados intervalos de tiempo; la primera, tan pronto se administra y la otra, en forma programada.
- *Retardada*: esta forma se suministra como gránulos encapsulados de cubierta entérica en una gelatina (omeprazol y lansoprazol cápsulas) o tabletas de cubierta entérica (pantoprazol tabletas, rabeprazol tabletas y omeprazol mups –sistema *pellets* de unidades múltiples).
- *Sostenida*: forma modificada de liberación extendida; la primera dosis se libera de forma rápida y posteriormente en forma gradual. Un sistema ideal debe liberar la droga a una velocidad constante durante todo el intervalo de dosificación. Los requisitos ideales son:  $t_{1/2}$  breve sin metabolismo de primer paso, estrecho índice terapéutico y absorción eficiente (31).

El omeprazol de liberación inmediata (IR-OME + 1.680 mg de bicarbonato de sodio HCO<sub>3</sub> y 460 mg de sodio) tiene mayor rapidez de acción, aunque diferente farmacocinética y farmacodinámica, produciendo un efecto inhibitorio de la secreción ácida similar al de liberación retardada. La mayor biodisponibilidad de IR-OME produce una supresión prolongada; la alcalinización (debida al HCO<sub>3</sub>) activa rápidamente las BP que son inhibidas por el fármaco. La dosis nocturna IR-OME es más efectiva que la estándar y similar que la dosis fraccionada de esomeprazol (20/20 mg) (32). IR-OME 40 mg por la noche fue más efectivo que pantoprazol 40 mg (noche) durante seis días y dosis duplicada (40-0-40 mg) por 7 días (promedio % t pH > 4 intragástrico 55 vs. 27%, p < 0,001). Sin embargo, el control de pH diurno fue similar a la formulación de liberación retardada de pantoprazol (33-35).

AGN 201904-Z cápsulas de cubierta entérica (600 mg/día) fue más efectivo que esomeprazol de liberación prolongada (40 mg/día) para mantener por más tiempo pH > 4 nocturno y durante 24 h (p = 0,0001) (36).

El mecanismo de liberación retardada dual del dexlan-soprazol (enantiómero del lansoprazol), con doble o triple dosis incluida en la formulación, prolonga el efecto supresor del ácido. Sus efectos farmacocinéticos antes de la ingesta de alimentos (desayuno, comida, cena o colación nocturna; actividad alimentaria normal) fueron bioequivalentes, con  $t_{1/2}$  plasmática similar (1,27-1,44 h) sin diferencias en el promedio de % t pH intragástrico/24 h (37-40).

El rabeprazol sódico 50 mg de liberación extendida (rabeprazol-ER) emplea un sistema de liberación múltiple pulsátil. Aunque la supresión ácida es similar a la liberación prolongada, el mecanismo prolonga el efecto farmacodinámico incrementando la exposición plasmática (41).

Debido a las dificultades para controlar adecuadamente los síntomas, se ha buscado optimizar el rendimiento y desempeño de los IBP con el objetivo de incrementar la biodisponibilidad. Se han hecho cambios en la estructura racémica (isómeros) que mejoran la biodisponibilidad y el perfil de seguridad y disminuyen los efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Además de prolongar la  $t_{1/2}$  plasmática con nuevas drogas como tenatoprazol (IBP racémico con mezcla de dos esteroisómeros) y P-CABs.

## Evidencia clínica

Los estudios en voluntarios sanos sobre el efecto de los IBP en el control de síntomas ERGE y en la curación de la mucosa difieren en la eficacia, rapidez de acción, potencia y tiempo de supresión ácida (porcentaje de tiempo con pH intragástrico  $> 4/24$  h) (42-44); a dosis estándar los IBP mantienen el pH  $> 4$  entre 10-14 horas (46); duplicar la dosis incrementa el control aunque el 50% tendrán caídas del pH nocturno asociado a síntomas (45). Sin embargo, se requiere de análisis farmacoeconómico para evaluar el impacto. El pH intragástrico y la secreción ácida son predictores que determinan la carga de ácido hacia al esófago, pero no traduce el grado de exposición ácida anormal (EAA) en el esófago (46,47) (Tabla II).

En la esofagitis erosiva, la tasa de curación a 8 semanas producida por la terapia supresora del ácido se relaciona con la duración del tiempo en que se mantiene el pH  $> 4$  intragástrico/24 h. El porcentaje de tiempo con pH  $> 4$  ha sido usado como un marcador importante de la eficacia de los IBP. Sin embargo, los EC muestran una variabilidad interindividual y requieren diseños aleatorios cruzados; el status de *Helicobacter pylori* debe reportarse ya que la infección incrementa el pH intragástrico así como el tiempo entre la ingesta del fármaco en relación con el alimento (48-50) y los resultados no pueden ser traspolados a la ERGE no erosiva; además del tipo y la posición de los electrodos en el estómago (Fig. 1).

Recientemente el manejo de las manifestaciones extraesofágicas asociadas al ERGE nocturno han cobrado relevancia, por ejemplo, en un estudio realizado con 4.302 pacientes mexicanos con ERGE (53,9% mujeres, 46,1% hombres) se encontró una frecuencia de ERGE nocturno

del 42,7%, en contraste con los hallazgos de la frecuencia encontrada en población abierta norteamericana que realizó la Agencia Gallup a petición de la AGA de hasta un 79%. En dicho estudio mexicano se evaluaron los síntomas a través del cuestionario ReQuest (cuestionario específico que evalúa los síntomas de ERGE) los resultados obtenidos reflejaron que la intensidad de los síntomas mejora con el tratamiento con pantoprazol 40 mg o.d. durante 4 semanas, independientemente de la predominancia de síntomas diurnos o nocturnos (54). En la tabla III se muestran los datos obtenidos de un análisis interim que se realizó como parte de este estudio, este análisis incluyó a 3.306 pacientes con ERGE. Como se puede apreciar, la mejoría en cada una de las dimensiones evaluadas por el ReQuest es de alrededor del 50% después de 7 días de tratamiento (Tabla III).

El tratamiento empírico con IBP es pragmático; la probabilidad de tener ERGE es alta si hay mejoría luego del tratamiento, aunque no discierne entre fenotipos, ni descarta las enfermedades que responden a IBP o al placebo relacionadas con el ácido; además la falta de respuesta no traduce ausencia de enfermedad (1). En pacientes con síntomas persistentes tratados con dosis estándar o doble, se reportan fluctuaciones (10 a 81%) del % t pH  $< 4$  intragástrico; sin embargo, 20% del tiempo con pH  $< 4$  esofágico es anormal y se asocia con episodios de reflujo débilmente ácido (53). Estas divergencias pudieran ser resueltas si se describe el comportamiento del ABC<sub>0-24</sub> con puntos de corte del pH (escala logarítmica) en vez del %t pH  $< 4$ .

La revisión Cochrane (48) de 134 estudios clínicos controlados (ECC) (n = 36.978) reportó que los IBP son más efectivos que AR-H2 y el placebo en la esofagitis (curación), control de síntomas y disminución de la tasa de recurrencia; sin grandes diferencias entre ellos y con modesta ganancia al duplicar la dosis (54,55). La tabla IV muestra los porcentajes del control del pH intragástrico en diferentes EC (56,57).

Los IBP son más eficaces que el placebo en la esofagitis erosiva [55,5 (IC95%: 51,5-59,5) versus 9,5 (IC95%: 7,1-11,1)] y no erosiva [36,7 (IC95%: 34,1-39,3) versus 7,5 (IC95%: 2,5-12,5)]. La ganancia terapéutica es mayor en los erosivos [48% (IC95%: 24,6-93,8) versus 27,2% (IC95%: 20,9-35,3)] (53). Más del 40% de los síntomas no son inducidos por el ácido (54). Existe divergencia entre la tasa de curación de la mucosa (90%), mejoría sintomática (73-76%) y resolución de síntomas (31-38%) (55). La falla en el control del pH intragástrico, principalmente durante el sueño, se relaciona con una baja tasa de respuesta sintomática en pacientes con manifestaciones extraesofágicas, principalmente durante la etapa de sueño (48). Los mecanismos de falla son el pobre apego a tratamiento, reflujo débilmente ácido (pH 4-7), hipersensibilidad visceral (pirosis funcional), reflujo duodeno-gástrico, vaciamiento gástrico retardado, esofagitis eosinofílica, y estados con comorbilidad (56).

Se ha reportado asociación entre la esofagitis péptica con la disfonía, dolor torácico y globus; y con sinusitis,

**Tabla II. Estudios clínicos que demuestran el efecto de los IBP en la supresión de ácido gástrico**

Referencia	Diseño	n	IBP y % tiempo pH > 4,0 intragástrico				p
Lind et al., 2000	EC aleatorio, doble ciego, cruzado	38	Eso 40 mg 69,8% Dosis estándar	Eso 20 mg 53,0%	Ome 20 mg 43,7%	0,01	
Rohss et al., 2002	EC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	130	Eso 40 mg 68,4% Dosis estándar		Ome 40 mg 62,0%	0,001	
Wilder-Smith et al., 2003	EC aleatorio, cruzado	24	Eso 40 mg 65% Dosis estándar		Lan 30 mg 53%	0,001	
Miner et al., 2003	ECC aleatorio, cruzado	34	Eso 40 mg 58,4% Dosis estándar	Lan 30 mg 47%	Ome 20 mg 49,1%	Panto 40 mg 50,5%	Rabe 20 mg
Rohss et al., 2004	ECC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	36	Eso 40 mg 57,5% Dosis estándar		Lan 30 mg 44,6%	0,0001	
Rohss et al., 2004	ECC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	38	Eso 40 mg 69,8% Dosis estándar		Eso 20 mg 53,0%		
Rohss et al., 2004	ECC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	32	Eso 40 mg 67,1% Dosis estándar		Panto 40 mg 45%	0,001	
Rohss et al., 2004	ECC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	35	Eso 40 mg 59,6% Dosis estándar		Rabe 20 mg 44,6%	0,0001	
Johnson et al., 2005	ECC aleatorio, etiqueta abierta, cruzado	45	Eso 80 mg 81,3% Doble dosis	Lan 50 mg 65,4%	Eso 40 mg 60,1%	Lan 30 mg 51,3%	0,05

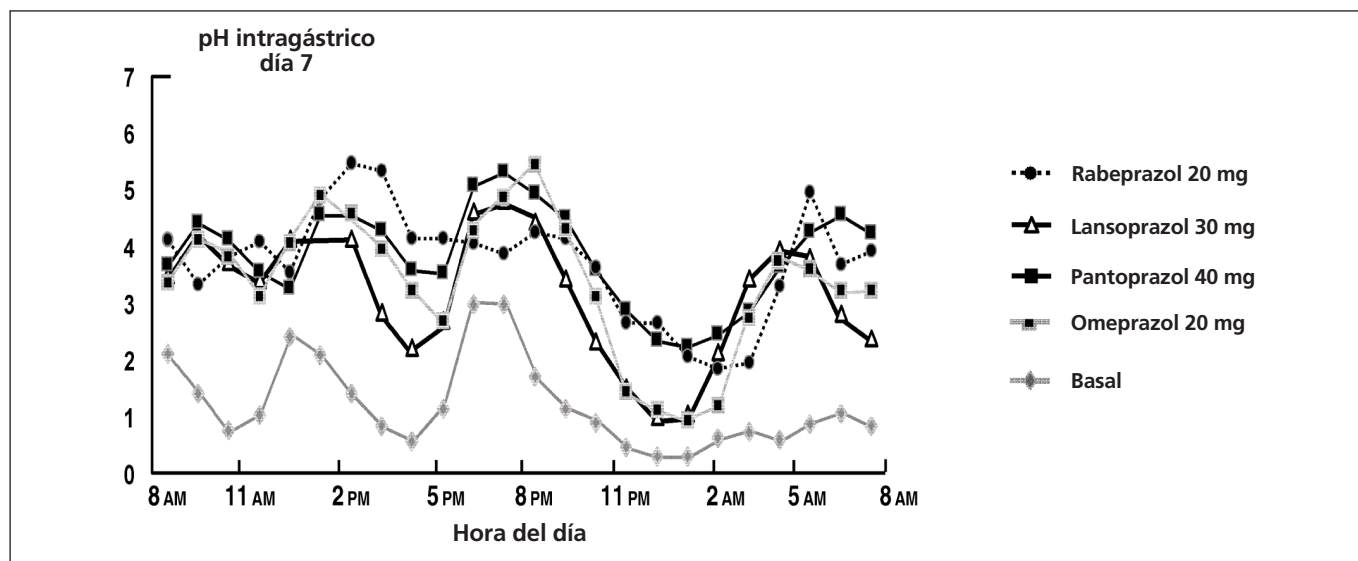


Fig. 1. Comparación en el perfil del pH intragástrico de diferentes IBP. pH intragástrico promedio en 24 horas con 4 IBP comparado con el basal (49).

**Tabla III. Interim análisis: valores promedio en las 6 dimensiones ReQuest durante el tratamiento por 4 semanas con pantoprazol. Mejoría en las dimensiones (Promedio 77%; 74-80%) (54)**

Días	Malestar por acidez	Malestar abdominal superior	Malestar abdominal inferior	Náusea	Trastorno sueño	Impacto negativo en el bienestar general
Basal	6,25	5,96	4,67	3,91	4,29	6,23
2	5,38	5,13	4,09	3,33	3,67	5,48
3	4,51	4,33	3,5	2,74	3,07	4,66
4	3,8	3,66	3,01	2,33	2,64	3,98
5	3,23	3,13	2,63	2,05	2,35	3,42
6	2,87	2,77	2,38	1,83	2,12	3,03
7	2,53	2,48	2,18	1,68	1,96	2,4
14	1,99	1,98	1,76	1,36	1,63	2,14
21	1,56	1,57	1,45	1,13	1,37	1,72
28	1,24	1,29	1,22	0,95	1,13	1,36

**Tabla IV. ECC comparativo entre esomeprazol y otros IBP en la curación de esofagitis por reflujo a 4 y 8 semanas (56,57)**

Estudio	Dosis	Grado esofagitis	n	ITT intención a tratar					
				4 semanas			8 semanas		
				Curación		Curación	Curación		Curación
Sí	No (ch)	%	Número	%	Número				
Castell, 2002	Lans 30	LA A-D	2.617	1.877	740	71,7	220	413	84,2
	Eso 40		2.624	1.987	637	75,7	4	326	87,6
Howden, 2002	Lans 30	2-4	143	107	36	74,8	127	16	88,8
	Eso 40		141	108	33	76,6	123	18	87,2
Fennerty, 2005	Lans 30	C-D	502	238	264	47,4	367	135	73,1
	Eso 40		499	278	221	55,7	386	121	77,4
Kahrilas, 2000	Ome 40	A-D	1.209	805	404	66,5	978	231	80,9
	Eso 40		654	465	189	71,1	573	81	81,4
Richter, 2001	Ome 40	A-D	1.209	805	404	66,5	978	231	80,9
	Eso 40		1.216	956	260	78,6	109	123	89,9
Gillissen, 2004	Panto 40	B-C	113	55	58	48,7	94	19	83,2
	Eso 40		114	68	46	59,6	92	22	80,7
Labenz, 2005	Panto 40	A-D	1.596	1.156	440	72,4	141	183	88,5
	Eso 40		1.574	1.231	343	78,2	3	143	90,9
Schmitt, 2006	Ome 20	AD	572	379	193	66,3	491	81	85,8
	Eso 40		576	393	183	68,2	501	75	87,0



faringitis, afonía, estenosis laríngea, bronquitis crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, colapso pulmonar y neumonía (57,58). El síndrome de reflujo extra-esofágico (asma, laringitis y tos) es más frecuente en esofagitis y/o síntomas ERGE (RM 1,2-3,0) (59). Nuestro grupo evaluó la intensidad de síntomas ERGE (Likert de 4 puntos) en 2.171 mujeres ( $36,3 \pm 7,4$  años, IMC  $25,7 \pm 4,6$ ) y 1.829 hombres ( $36 \pm 7,2$  años, IMC  $27 \pm 3,7$ ). Dos de cuatro factores extraídos (rotación de ejes con varimax) explicaron el 51% de la variabilidad. El factor 1 (sialorrea, disfagia, odinofagia, arqueo) se relacionó con síntomas respiratorios superiores y esofágicos (URS) y el factor 2 (disnea, tos crónica, ronquera, trastornos del sueño) con los síntomas pulmonares (SP). El IMC mostró una asociación directa con SP (IMC:  $< 25$ :  $-0,068 \pm 0,03$  vs.  $25-30$ :  $0,012 \pm 0,03$  vs.  $> 30$ :  $0,13 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). Estos sugieren la hipótesis que la edad puede asociarse a URS, mientras que el SP se asocia al IMC (60).

Los mecanismos fisiopatológicos de tos crónica asociada a ERGE son (61): a) el ácido intraesofágico que estimula el reflejo tusígeno esófago-tráqueo-bronquial; y b) la microaspiración, si hay correlación entre los accesos de tos y episodios de ERGE ácido puede ser una causa suficiente aún con pH-24 h normal; si es anormal no necesariamente significa que sea la causa; del asma asociado a ERGE son: a) reflujo vagal; b) hiperreactividad bronquial; y c) microaspiración (62); y de la laringitis posterior crónica: a) lesión directa del ácido (reflujo esofagofaríngeo); y b) reflejo vagal que ocasionan tos y carraspeo debido a lesión laríngea por el ácido (63). La frecuencia de la exposición anormal al ácido en ésta última es muy variable (17,5-79%) (64).

## EFFECTOS FARMACOGENÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA CON IBP

En la actualidad, en el diseño de este traje a la medida que es la selección de los IBP, es sumamente importante considerar los efectos adversos y las interacciones medicamentosas a las que se someten regularmente los sujetos que consumen IBP.

### Interacciones droga-droga

El uso prolongado de IBP puede ocasionar interacciones medicamentosas, especialmente en ancianos y con comorbilidad. La supresión ácida puede incrementar (digoxina) o disminuir (ketoconazol o itraconazol) la absorción de otras drogas; o disminuir la solubilidad de otras, que es un efecto de clase. Se ha informado que reducen la biodisponibilidad de medicamentos hasta en 50%, y pueden alterar el metabolismo de los medicamentos mediante la inducción o reducción de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>. Principalmente en aquellos con ingesta de medicamentos con una estrecha ventana terapéutica (diazepam, fenitoína y warfa-

rina) (27,65). Los IBP con mayores potenciales de interacciones droga-droga son el omeprazol, esomeprazol y lansoprazol; el pantoprazol tiene menor potencial de estas interacciones (66). El metabolismo disminuido del sustrato CYP2C19 se relaciona principalmente con el omeprazol y esomeprazol. Los siguientes medicamentos pueden asociarse con efectos clínicamente relevantes: anticonvulsivantes, sedantes y relajantes musculares (enitoína, mefenitoína, diazepam, flunitrazepam, fenobarbital, hexobarbital, y carisoprodol); antidepresivos (citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina, imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina y moclobemida), propranolol, warfarina, progesterona, testosterona y ciclofosfamida (67). Una de las interacciones medicamentosas más importantes del omeprazol es la reducción de  $25 \pm 50\%$  del aclaramiento del diazepam por inhibición competitiva del CYP2C19. Otras son con el alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam y midazolam. En aquellos con terapia benzodiazepínica crónica, debería considerarse IBP diferentes del omeprazol-esomeprazol. Los efectos pueden ser modificados por interacciones con otros compuestos (cimetidina, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, isoniazida, ketoconazol, anticonceptivos orales, loratadina, tamoxifeno y ticlopidina). A excepción de las interacciones comunes de los IBP relacionadas con el pH intragástrico (ketoconazol, itraconazol y digoxina) solo unas pocas interacciones son conocidas para pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol, además de no causar interacciones cuando se coadministran con la fenitoína, warfarina y diazepam (68).

### Clopidogrel

Una mención especial merece el caso de clopidogrel. Este anticoagulante, reduce el riesgo de enfermedad cardio-cerebrovascular (infarto miocardio -IAM-, angina inestable, accidente vascular cerebral y muerte), es convertido en metabolito activo en el citocromo P<sub>450</sub>. En los MetL la conversión es ineficaz. *In vitro*, la inhibición competitiva del metabolismo CYP2C19 es menor con el pantoprazol y rabeprazol que con omeprazol y esomeprazol. En pacientes que reciben clopidogrel, las variaciones genéticas se asocian con riesgo  $> 50\%$  de eventos clínicos adversos (muerte cardiovascular -CV-, IAM, y oclusión del stent). Los MetLy MetI con PMG CYP2C19 se asocian con inhibición plaquetaria reducida y tasa incrementada de eventos CV (69). En noviembre 2009, la FDA alertó sobre la probable interacción entre clopidogrel y el omeprazol; la ingesta de ambos disminuye la efectividad del primero. Los sujetos con función disminuida del CYP2C19 tienen menor inhibición de la agregación plaquetaria incrementando el riesgo CV. Sin embargo, no todos los IBP afectan su metabolismo. Aunque la razón de momios (RM) de eventos CV fue 1,2-1,5 en estudios observacionales, otros no demuestran este efecto (RR  $< 1,5-2,0$ ). La evidencia actual no justifica la conclusión de que los IBP se relacionen con eventos CV entre consumidores de clopidogrel. La FDA recomendó

que el “uso concomitante de drogas que inhiben CYP2C19 deben ser descontinuados”. Aunque omeprazol y clopidogrel tienen una  $t_{1/2}$  corta, si se separa entre 12-20 h su ingesta, en teoría, esta inhibición competitiva podría prevenirse (70). En un meta-análisis de 23 EC (93.278 pacientes) con gran heterogeneidad no hubo asociación directa en los eventos CV (19 EC,  $I_2 = 79\%$ ) e IAM (12 EC,  $I_2 = 77\%$ ) (RR 1,09, IC95%: 0,94-1,26,  $p = 0,23$ ,  $I_2 = 60\%$ ) pero los estudios observacionales tuvieron una asociación significativa. Sin embargo, como ya se explicó, el clopidogrel es una prodroga que requiere activarse por CYP2C19 y su bloqueo competitivo por el omeprazol-esomeprazol explica su interacción; el pantoprazol es una alternativa en sujetos que requieren el clopidogrel, ya que el riesgo potencial de úlcera-hemorragia está presente (71).

### Eventos adversos de los IBP

Todos los IBP son bien tolerados y no hay evidencia de una mayor toxicidad en MetL a pesar del incremento del  $ABC_{0-24}$ . Los eventos secundarios reportados incluyen: fractura de cadera, osteoporosis, asociada a alteración en la absorción de la vitamina B12, hipomagnesemia, interacción medicamentosa, carcinoides, infecciones intrahospitalarias, etc. La frecuencia de eventos adversos leves es del 1-3% (dolor de cabeza, diarrea, náusea y rash) y los eventos adversos serios son muy raros (nefritis intersticial, hepatitis o alteraciones visuales) (72).

La hipergastrinemia, respuesta fisiológica por la supresión ácida por IBP, tiene grandes variaciones inter e intraindividuales. El uso de IBP puede causar hiperplasia de células enterocromafines-like; y pólipos de glándulas fúndicas (hiperplásicos) que raramente se asocian a displasia (73). Un estudio prospectivo reportó que los IBP son un factor de riesgo independiente para desarrollar pólipos hiperplásicos con una razón de momios de 9,0 (IC95% 5,4-18,9,  $p < 0,0001$ ) (74), sin embargo recientemente otro estudio retrospectivo mostró una frecuencia de solo 7,4% (75).

El sobrecrecimiento bacteriano en el estómago puede causar malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub>, sin embargo, no hay deficiencia, excepto en ancianos o en Zollinger-Ellison a altas dosis; tampoco alteraciones en la absorción de vitamina D. La inhibición de la BP osteoclástica reduce la resorción ósea, mientras que la supresión ácida altera la absorción del calcio intestinal, y la hipergastrinemia puede incrementar la reabsorción ósea (hiperplasia glandular paratiroidea) (5). La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> aumenta el riesgo de fracturas. El riesgo de fractura de cadera es mayor con el tiempo (1,62 > 5 años vs. 4,55 > 7 años) (76). Un estudio observacional (13.556 casos de fractura de cadera y 135.386 controles) reportó que la ingesta > 1 año de IBP tuvo un efecto dosis-respuesta lineal (RM 2,65; IC 95%, 1,80-3,90;  $p < 0,001$ ). La RM ajustada fue 1,44 (IC 95%: 1,3-1,59; hombres RM 1,78; 95% CI, 1,42-2,22 > mujeres 1,36; 95% CI, 1,22-1,53) ( $p = 0,04$ ) y es mayor en la osteoporosis y el tiempo de consumo -RM 1 año, 1,22 [IC95%:

1,15-1,30]; 2 años, 1,41 [IC95%: 1,28-1,56]; 3 años, 1,54 [IC95%: 1,37-1,73]; y 4 años 1,59 [IC95%: 1,39-1,80];  $p < 0,001$  para todas las comparaciones- (76). Los datos no soportan el riesgo del uso de IBP para fractura de cadera (77). La mayor colonización bacteriana en el estómago puede asociarse con micro-aspiraciones y colonización pulmonar con el uso crónico de IBP en pacientes intubados (76); aunque no se incrementa el riesgo de neumonía hospitalaria si el de neumonía adquirida en la comunidad que es dependiente del tiempo: 2 días RM 6,53, 7 días de 3,79, 14 días RM 3,21. Los consumidores crónicos no incrementan el riesgo. Varias series de casos han reportado el desarrollo de nefritis intersticial como un efecto de clase de los IBP en algunos individuos susceptibles (79).

### ALGUNOS ASPECTOS FÁRMACO-ECONÓMICOS

Varios estudios sugieren que la evaluación del genotipo CYP2C19 puede ser de gran ayuda para determinar la dosis adecuada y el tiempo de administración de los IBP. El costo-beneficio de determinar el genotipo CYP2C19 (principalmente CYP2C19\*1, CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3) en sujetos con terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* en donde la frecuencia de MetL es del 15% es de aproximadamente 5.000 dólares por paciente (9). Esta es una maniobra costo-efectiva y puede permitirnos aplicar adecuadamente altas dosis en MetR y bajas dosis en MetL para alcanzar un tratamiento más efectivo y disminuir los costos y el tiempo.

### CONCLUSIONES

Todos los IBP, en general son eficaces para suprimir la secreción ácida, sin embargo, existen diferencias que afectan sus efectos antiseecretorios. Aunque el pH intragástrico y la secreción ácida determinan la carga de ácido hacia al esófago, es el umbral del pH esofágico ( $\%t\ pH < 4$ ) el principal factor de EAA. En estudios clínicos, los síntomas ERGE tratados con IBP, el perfil del pH intragástrico tiene gran variabilidad con amplios intervalos de confianza del 95% que incrementan el error estándar. Su optimización requiere de reducir la variabilidad, aumentar la rapidez de acción, sostener la supresión ácida, controlar la acidez, y que su absorción no se afecte por los alimentos. A mayor  $t_{1/2}$  plasmática mayor será el tiempo  $ABC_{0-24}$  y su efecto antisecretor. La variedad no erosiva tiene menor probabilidad de mejorar el perfil de pH esofágico anormal con IBP.

La elección de IBP debe fundamentarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad, calidad de vida, fármaco-genómica y la costo-efectividad. Es decir, necesitamos responder a las preguntas en quién, para qué, cómo y por cuánto tiempo, para diseñar un “traje a la medida”, considerando la sobreposición de síntomas (trastornos funcionales digestivos, un subgrupo de estos tienen hipersensibilidad vis-

ceral que ha sido relacionada con una disfunción del sistema nervioso autónomo. Por último, la seguridad y la tolerabilidad a los IBP son factores a considerar en pacientes de edad avanzada que requieren el uso crónico de un IBP y que generalmente tienen enfermedades crónicas y con medicación concomitante.

## BIBLIOGRAFÍA

- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
- Lacy BD, Weiser K, Chertoff J, Fass R. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
- El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755-60.
- Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW, Levine DS, Joelsson BO. Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1621-30.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
- American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol* 2008;135:1392-413.
- Lee KC, Ma JD, Kuo GM. Pharmacogenomics: bringing the gap between science and practice. *J Am Pharm Assoc* 2010;50:e1-e17.
- Yang Y-X, Metz DC. Safety on proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-27.
- Sachs G. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Supl. 2):2-8.
- Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;23:68S-73S.
- Hagyási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of PPI. *Pharmacogenomics* 2011;12:873-88.
- Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, Brandstrom A, Wallmark B. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. *J Med Chem* 1986;29:1327-9.
- Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004;126:7800.
- Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol* 2004;68:2117-27.
- Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002;123:1588.
- Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: An update. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-34.
- Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res* 2008;126:521-30.
- Shin JM, Homerin M, Domagala F, Ficheux H, Sachs G. Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2006;71:837.
- Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(Supl. 2):S226-42.
- Katz PO. Review article: putting immediate-release proton-pump inhibitors into clinical practice –improving nocturnal acid control and avoiding the possible complications of excessive acid exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Supl. 3):31-8.
- Bell NJV, Burget DW, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(Supl. 1):59-67.
- Howden CW, Jones DB, Peace KE, Burget DW, Hunt RH. The treatment of gastric ulcer with antisecretory drugs: relationship of pharmacological effect to healing rates. *Dig Dis Sci* 1988;33:619-24.
- Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Alimentary Pharmacol Ther* 1990;4:25-33.
- Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: An update. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-34.
- Senn-Bilfinger J, editor. The Development of a New Proton-Pump Inhibitor: The Case History of Pantoprazole. In: *Analogue-based Drug Discovery*. Wiley-VCH; 2006.
- Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Bruley des Varannes S, Vavasseur F, Taccon A, Fiorentini P, et al. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg on intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:575-82.
- Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005;108:294-307.
- Scarpignato C, Pelosini I. Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Supl. 2):23-34.
- Wilder-Smith CH, Röhss K, Nilsson-Pieschl C, Junghard O, Nyman L. Comparison of esomeprazole (20, 40, 80 mg) versus lansoprazole (15, 30, 60 mg) on intragastric pH in healthy subjects. *Gastroenterology* 2003;124:A444 [abstract].
- Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1235-40.
- Sáez V, Hemández E, López L. Liberación controlada de fármacos. *Aplicaciones Biomédicas. Revista Iberoamericana de Polímeros* 2003;4:111-22.
- Gardner CR. *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*. In: Johnson P, Lloyd-Jones JG, editors. Nueva York: VCH Publishers; 1988. p. 12.
- Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:355-70.
- Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2501-10.
- Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1467-74.
- Hepburn B, Goldlust B. Comparative effects of an omeprazole antacid complex-immediate release (OAC-IR) and omeprazole delayed-release (OME-DR) on omeprazole pharmacokinetics and gastric pH in healthy subjects. *Gastroenterology* 2003;124:A228.
- Howden CW. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages. *Alimentary Pharmacol Ther* 2005;22(Supl. 3):25-30.
- Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y, Leonard J, et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:187-99.
- Howden CW, Larsen LM, Perez MC, Palmer RD, Atkinson SN. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:895-907.
- Mayer MD, Vakily M, Witt G, Mulford DJ. The pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis [abstract S1095]. *Gastroenterology* 2008;134(Supl. 1):A176.
- Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson S, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:627-38.
- Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1001-11.
- Morelli G, Chen H, Rossiter G, Rege B, Lu Y. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:845-54.



44. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-55.
45. Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):399-406.
46. Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1309-16.
47. Miehlik S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laassà M, et al. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:963-7.
48. Katz PO. Review article: acid-related disease – what are the unmet clinical needs? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(Supl. 2):9-22.
49. Miner P, 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;98:2616-20.
50. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD002095.
51. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:27-34.
52. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 743-50.
53. Armstrong D. Review article: gastric pH – the most relevant predictor of benefit in reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Supl. 5): 19-26.
54. Morales-Arambula M, Sobrino-Cossio SR, Vargas JA, López-Alvarenga JC, Soto-Pérez JC, López-Colombo A, Teramoto-Matsubara O, et al. Nighttime GERD: Prevalence, symptom intensity and treatment response to a 4-week treatment with 40 mg of pantoprazole magnesium o.d. A report from the GERD Mexican Working Group. *Gastroenterology* 2009;136(5 Supl. 1):A-428.
55. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Weakly acidic refluxes have a major role in the pathogenesis of proton pump inhibitor-resistant reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:601-6.
56. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:413-21.
57. Johnson DA, Hatlebakk JG, Klintonberg AC, Román J, Toth E, Stuberöd A, et al. Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:347-53.
58. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of GERD with proton pump inhibitors taken “on demand”. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
59. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.
60. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:333-44.
61. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum of symptoms and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640.
62. Soto-Pérez JC, Lopez-Alvarenga JC, Vargas JA, Sobrino-Cossio S, Teramoto OT, Higgins P, et al. Characterization of subjacent factors impacting intensity of extra-oesophageal symptoms of GORD. A report from the Mexican GORD Working Group. 16th United European Gastroenterology Week. 18-22 Oct 2008 Vienna, Austria Abstract No. P1058.
63. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:385-92.
64. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, Butland RJ, Wilkinson SP. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal and gastro-oesophageal reflux: A Placebo-controlled cross-over study. *Postgrad Med J* 1994; 70:350-4.
65. Uluap L, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux. State of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1-14.
66. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:283-9.
67. Trifiro G, Corrao S, Alacqua M, Moretti S, Tari M, UVEC grupo, et al. Interaction risk with proton pump inhibitors in general practice: significant disagreement between different drug-related information sources. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(5):582-90.
68. Horn JR, Hansten PD. Get to know an enzyme: CYP2C19. Available at: [www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2008/2008-05/2008-05-8538](http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2008/2008-05/2008-05-8538)
69. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:611-6.
70. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
71. Laine L, Hennekens Ch, MD. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34-41.
72. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving Clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810-23.
73. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
74. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
75. Moayyedi P. Hip fracture and proton pump inhibitors therapy. Position statement. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 855-6.
76. Zelter A, Fernández JL, Bilder C, Rodríguez P, Wonaga A, Dorado F, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1743-8.
77. García-Alonso FJ, Martín-Mateos RM, González-Martín JA, Foruny JR, Vázquez-Sequeiros E, Boixeda de Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:416-20.
78. Savarino V, DiMario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-53.
79. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P4502C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2020;41: 913-58.