

# INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN EL SIGLO XXI ¿Hacia dónde vamos?

**Prof. Dr. Rodolfo E. Corti**

Jefe Unidad de Esófago y Estómago  
del Hospital de Gastroenterología  
"Dr. Carlos Bonorino Udaondo", CABA.

Director de la carrera de Médico Especialista  
en Gastroenterología, Unidad Académica  
Bonorino Udaondo, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires (UBA-SAGE).



**Baliarda**

# Pantusec

PANTOPRAZOL MAGNÉSICO 20-40



## **EFFECTO CONTROL** *en la enfermedad úlcero-péptica*

- ▶ *Mayor tiempo de inhibición de la acidez gástrica que esomeprazol*
- ▶ *Mayor rapidez de acción y efecto terapéutico extendido significativamente superior a esomeprazol*
- ▶ *Mejoría sintomática prolongada en la ERGE*
- ▶ *Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la ERGE*
- ▶ *Superior a omeprazol en la erradicación del Helicobacter pylori*

### INDICACIONES Y POSOLOGÍA

INDICACIÓN	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	LEVE	4 a 8 semanas
	MODERADO A SEVERO	
Úlcera gástrica	40 mg/día	4 a 8 semanas
Úlcera duodenal		2 a 4 semanas
Síndrome de Zollinger-Ellison	40 mg una vez al día*	Según evolución del paciente

\* Dosis máxima recomendada: 240 mg/día.



Pantoprazol magnésico dihidrato (equiv. a Pantoprazol 20 mg) 21,52 mg.



Pantoprazol magnésico dihidrato (equiv. a Pantoprazol 40 mg) 43,04 mg.



**Información completa para prescribir**  
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

 **PAMI**  **IOMA**  
INSSJP



MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

### PRESENTACIONES

Envases con 30 comprimidos recub. gastrorresistentes.



**Baliarda**  
Vida con salud  
www.baliarda.com.ar

# Inhibidores de la bomba de protones en el siglo XXI. ¿Hacia dónde vamos?

**Prof. Dr. Rodolfo E. Corti**

Jefe Unidad de Esófago y Estómago del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo". Director de la carrera de Médico Especialista en Gastroenterología, Unidad Académica Bonorino Udaondo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA-SAGE).

---

## Introducción

La historia de la Gastroenterología moderna podría resumirse en tres grandes descubrimientos, dos de los cuales alcanzaron el Premio Nobel. En 1972, James Whyte Black obtuvo el Premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento y tipificación de los receptores histaminérgicos en la cara lateral de la célula parietal gástrica. En 2005, Barry James Marshall y John Robin Warren recibieron el Premio Nobel de Medicina por la tipificación del *Helicobacter pylori* en el estómago humano como una de las causas de gastritis crónica activa y úlcera duodenal, que condujo al desarrollo de una terapia antibiótica de la enfermedad ulcerosa péptica, lo que produjo un verdadero cambio de paradigma terapéutico para dicha enfermedad. El tercer descubrimiento se completó en la década de 1970 con el desarrollo de las estructuras moleculares de inhibidores de la bomba de protones (IBP), que se había iniciado experimentalmente con el timoprazol y picoprazol (no se probaron en humanos dados sus efectos adversos en animales de laboratorio) hasta llegar al omeprazol en la década de 1980, primer fármaco de este grupo de uso clínico. En años posteriores, esta clase de fármacos se ha enriquecido con la síntesis de otras estructuras moleculares, como el lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, dexlansoprazol y las formulaciones con magnesio, que sin duda modificaron la historia natural de las enfermedades relacionadas con el ácido.

## La célula parietal y la bomba de protones. Historia, estructura y función

### La célula parietal. Anatomía y función

Se conoce desde hace más de 100 años que la presencia de ácido clorhídrico es fundamental e indispensable para el desarrollo de la úlcera duodenal, la úlcera gástrica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, a partir de la década de los setenta recién se logran sintetizar fármacos que inhiban la secreción de ácido clorhídrico en forma adecuada para controlar las enfermedades relacionadas con el ácido. La fisiología gastroduodenal sufrió modificaciones importantes a partir de esos hallazgos farmacológicos.

Desde hace algunos años se sabe con certeza que la secreción basal de ácido tiene un ritmo circadiano y que está mediada por el nervio vago. El pico de esta secreción se produce por la noche y es la razón fundamental en el éxito terapéutico logrado en la curación de la úlcera duodenal con una sola dosis nocturna de fármacos, como los antagonistas de los receptores  $H_2$ .

Datos de Mark Feldman (1993) han confirmado que la secreción basal no disminuye con la edad como se pensaba previamente. Cuando se aisló el *Helicobacter pylori* en el estómago humano se demostró mayor incidencia de la infección a partir de los 50

años. O sea que, si se tomara un grupo poblacional no seleccionado, se observa que la secreción basal va disminuyendo con los años, porque hay mayor cantidad de infectados por *H. pylori*. Pero si se excluyen los infectados, se ha observado que la secreción basal muestra, incluso, una tendencia a aumentar con los años. Además, datos recientes también han informado que la secreción basal es dependiente de ciertas hormonas, como la testosterona, y los estrógenos, que en general producen en el hombre mayor secreción que en las mujeres.

A pesar de todo ello, el Dr. Morton Grossman, que estableció un centro para la investigación y educación de la úlcera en Los Ángeles en 1950, decía que no hay acuerdo general sobre el grado hasta el cual el ácido gástrico debe reducirse. Este hecho estaría en relación con la capacidad defensiva de cada una de las mucosas (esofágica, gástrica y duodenal) frente al factor agresor ácido.

## Breves conceptos históricos

El histólogo italiano Camilo Golgi descubrió en 1893 que la secreción de ácido clorhídrico en el estómago humano era producida por las células parietales, luego de observar los cambios morfológicos que sufrían estas células después de la estimulación de la secreción.

En las primeras cuatro décadas del siglo XX se observó que los mediadores más importantes de la secreción del ácido clorhídrico eran la acetilcolina, la gastrina y la histamina. La síntesis y posterior utilización terapéutica del primer antagonista de receptores H<sub>2</sub> de la histamina (cimetidina) por James Black y *et al.* en 1972 permitió establecer con claridad el modo de acción de estos mediadores químicos y su papel en la estimulación de la célula parietal. También se hallaron antagonistas efectivos para los receptores a la gastrina (proglumida), de escaso uso clínico, y hasta el momento los inhibidores colinérgicos sintetizados presentan efectos colaterales, que limitan su uso por tiempo prolongado.

Finalmente, los trabajos de A. L. Ganser y J. G. Forte en 1973, y G. Sachs en 1976, permitieron el descubrimiento de la bomba de protones o bomba H<sup>+</sup>K ATPasa, encargada de la secreción de ácido clorhídrico a nivel de la célula parietal. Con este descubrimiento de desarrollo en Hassle, Suecia, una nueva clase de fármacos, los substitutos benzimidazólicos, que inhiben el mecanismo más íntimo de la producción de ácido clorhídrico, se constituyeron en la actualidad en el tratamiento farmacológico más efectivo para inhibir la secreción de ácido-gástrica.

## Desarrollo embrionario de la célula parietal

El estómago se observa por primera vez dentro del tubo digestivo en la 5.<sup>a</sup> semana de gestación. A la 10.<sup>a</sup> semana, las glándulas gástricas comienzan a desarrollarse y a diferenciarse. A la 11.<sup>a</sup> semana se identifican las primeras células parietales aún inmaduras. El canalículo secretor se desarrolla entre las 16.<sup>a</sup> y 20.<sup>a</sup> semanas intrauterinas.

En muchas especies, la célula parietal desarrolla la capacidad de producir ácido clorhídrico antes del nacimiento, pero nunca desarrolla la capacidad de estimulación hasta después del nacimiento. Esto indicaría la ausencia de receptores, los que aparecerán después de nacer.

La capacidad de secreción gástrica similar a la del adulto se alcanza a los dos años de edad. En el nacimiento, las glándulas oxínticas ocupan el 50 % del espesor de la mucosa gástrica. Luego, por generación y ramificación su número aumenta y se estabiliza en el nivel definitivo.

## La célula parietal gástrica. Anatomía funcional

Las células parietales, denominadas también ácido-secretoras u oxínticas, están situadas en la periferia de los túbulos glandulares. Con frecuencia resaltan sobre la superficie lateral de la glándula dentro de la lámina propia, de ahí el nombre de parietal. Se encuentran, sobretodo, en la región del cuello de glándula gástrica propiamente dicha, pero también se las observa a nivel de las glándulas del vestíbulo pilórico, estando ausentes en las glándulas cardiales y pilóricas.

Se estima que hay 80.000 células parietales por  $\text{mm}^3$  en el cuerpo del estómago humano y aproximadamente 1 billón en toda la estructura gástrica. Son más voluminosas que las demás células de la mucosa gástrica (25  $\mu$  de diámetro), de forma periférica, con base ensanchada que protruye en la lámina propia adyacente, poseen un núcleo de disposición central, a veces doble. Al máximo de su estimulación son capaces de producir un promedio de 30-35 mEq de iones  $\text{H}^+$  por hora, en volumen líquido aproximado de 250 ml.

Se destacan 3 elementos ultraestructurales en la célula parietal:

1. Gran cantidad de mitocondrias en su citoplasma, que ocupan el 40 % del volumen citoplasmático y poseen numerosas crestas. Al parecer son las responsables de la acidofilia del citoplasma. Presentan una intensa actividad enzimática, especialmente a través de dehidrogenasas. Esta riqueza en mitocondrias guarda indudablemente relación con la gran actividad oxidativa de las células parietales.
2. La superficie apical de la glándula produce pliegues en el citoplasma denominados canalículos secretores intracelulares o con mayor propiedad, surcos. Mediante la microscopía electrónica se comprobó que la superficie del canalículo tiene aún mayor superficie debido a la presencia de microvellosidades. El aspecto del canalículo secretor varía, sobre todo en función del nivel de actividad de la célula. En los períodos de secreción el número y la longitud de las microvellosidades aumenta a la vez que se observa una reducción del número de vesículas del retículo endoplasmático liso (túbulo-vesículas).
3. Las túbulo-vesículas en cuyas membranas se halla localizada la bomba de protones o  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPasa, elemento principal en la secreción del ácido clorhídrico por la célula parietal. Si el peso total de la mucosa gástrica es de 140 gramos, la mucosa oxíntica pesa 54 gramos y las células parietales u oxínticas 17 gramos, es decir el 31 % de la mucosa oxíntica.

El otro producto de secreción de las células parietales en el hombre, el gato, el conejo, el mono y los bovinos, aunque no en otras especies como la rata, es el factor intrínseco y un factor de unión de la cobalamina (proteína R) que se encuentran en la secreción gástrica en cantidades infinitesimales. El factor intrínseco, la glicoproteína (fabricada fundamentalmente por el aparato de Golgi de la célula parietal; no interviene en los fenómenos digestivos) tiene una importancia fundamental en la absorción de la

vitamina B<sub>12</sub>, y más exactamente, en la absorción de la cobalamina. La proteína R es esencialmente de origen salival.

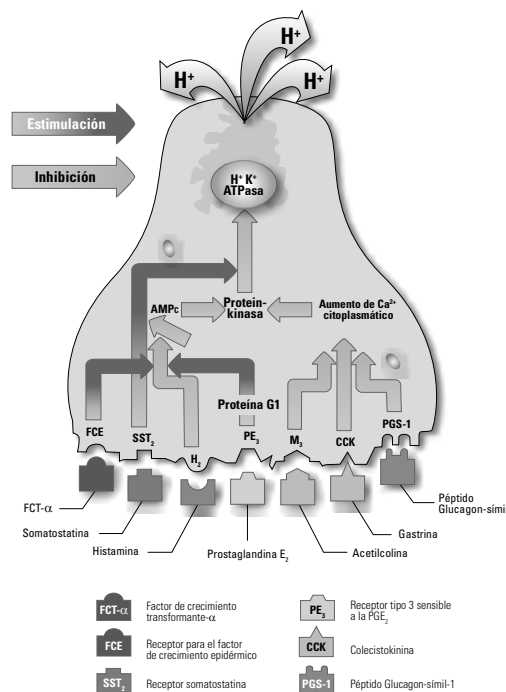
## Receptores de membrana en la célula parietal

Los receptores son macromoléculas o asociaciones macromoleculares, generalmente glucoproteínas, a las cuales se fija un neurotransmisor, péptido, hormona o fármaco de manera selectiva, en virtud de adaptación conformacional o complementariedad estructural.

El neurotransmisor, péptido, hormona o fármaco y su receptor constituyen un complejo que presenta las siguientes características:

- Adaptación inducida:** a semejanza de la unión sustrato-enzima, la fijación de la sustancia al receptor implica una adaptación estructural y recíproca de ambas moléculas.
- Saturabilidad:** el número de receptores existentes en una célula es limitado, de modo que se presenta en un sistema de coordenadas la cantidad de sustancia fijada a receptores en una proporción determinada de tejido y, en función de la concentración de la sustancia, se obtiene una curva hiperbólica que indica la saturabilidad del sistema.
- Reversibilidad:** la unión sustancia-receptor es reversible. El complejo puede disociarse después de formado. Los estudios de células parietales y glándulas gástricas aisladas han demostrado la presencia de receptores para algunos de los mediadores químicos estimulantes o inhibidores de la secreción ácido-gástrica. Su número oscila alrededor de 7 000.

Figura 1. Regulación de la secreción gástrica



## Tipos de receptores

### Receptores histaminérgicos

En el año 1966 Ash y Schild propusieron el nombre de receptores H<sub>1</sub> para aquellos que podían ser bloqueados por los antihistamínicos conocidos (difenhidramina, triplélenamina). El concepto de receptores H<sub>2</sub> surgió a partir del descubrimiento de la burimamida por James Black y sus compañeros de investigación en 1972, con acción bloqueante de las acciones desarrolladas por la histamina, no desarrolladas por los antihistamínicos clásicos, entre ellos la secreción ácido-gástrica. El descubrimiento de estos receptores H<sub>2</sub> en la membrana de la célula parietal permitió el desarrollo de antagonistas, lo que constituyó un avance fundamental en el conocimiento de la fisiología gástrica y, en la práctica médica, un gran aporte en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica. La histamina se une a su receptor en la célula parietal (receptor H<sub>2</sub>) mediante la difusión desde las células enterocromafín-like o los mastocitos (vía paracrina) o, tal vez, desde las neuronas. Este receptor H<sub>2</sub> es el efector más importante para poner en marcha el complejo mecanismo intracelular de secreción de HCl, acoplado a la adenilciclasa y con la formación de AMP cíclico.

El gen que codifica el receptor H<sub>2</sub> fue descubierto en la década del 90 (I. Gantz *et al.*, 1992). Los mismos autores demostraron que en el receptor H<sub>2</sub>, el ácido aspártico en la posición 98 es fundamental para la fijación y la actividad de la histamina. El ácido aspártico en la posición 186 determina la selectividad para los receptores H<sub>2</sub>, y la treonina en la posición 190 es importante para establecer la eficacia y la afinidad de la fijación de histamina, pero no es esencial para la selectividad H<sub>2</sub>.

El bloqueo de los receptores H<sub>2</sub> (por ejemplo, con cimetidina o ranitidina) induce una disminución significativa de la secreción ácida por las células parietales.

Bado y otros (1991) describieron la presencia de receptores H<sub>3</sub> para la histamina, en la superficie de la célula parietal y el mastocito, que regularían la secreción ácido-gástrica, inducida por la gastrina. Su existencia ya era conocida a nivel del cerebro y vías nerviosas periféricas. Hasta el momento no se conoce con precisión la localización celular ni el mecanismo de acción de estos receptores H<sub>3</sub>.

Los receptores histaminérgicos se autorregulan de acuerdo con las circunstancias fisiológicas. Recientemente se ha demostrado el fenómeno de la taquifilaxia para los receptores de los antagonistas H<sub>2</sub>. Al comienzo del tratamiento la inhibición de la secreción es mayor; a los 28 días de comenzado el tratamiento disminuye entre un 20% y un 30%. Esto se debería a dos situaciones: a una disminución de la sensibilidad del receptor al antagonista bloqueante y a un aumento en el número de receptores que el bloqueante no podría cubrir. Estos conceptos tendrían implicancias clínico-farmacológicas ya que explicarían la resistencia a la respuesta terapéutica que ocurre en muchas úlceras con el correr del tiempo.

### Receptores muscarínicos

La acetilcolina estimula las células parietales al actuar sobre un tipo muscarínico de receptor colinérgico. Mediante técnicas de clonación molecular se identificaron cinco tipos de receptores muscarínicos (N. Buckley *et al.*, 1989) y 3 subtipos (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>) por su equivalente farmacológico.

El descubrimiento de la existencia de los receptores muscarínicos  $M_1$  y  $M_2$  se debe al trabajo de Goyal y Rattan publicado en 1978. Los receptores  $M_1$  se encuentran localizados en las células de la mucosa gástrica, plexos intramurales y ganglios simpáticos y son inhibidos selectivamente por compuestos tricíclicos, ya usados en el tratamiento de la úlcera duodenal como la pirenzepina y la telenzepina.

Los receptores  $M_2$  se localizan en el miocardio y en el músculo liso intestinal y son antagonizados por la metroctanina. Los fármacos anticolinérgicos clásicos (atropina, propantelina, metantelina) inhiben por igual ambos tipos de receptores.

Aunque se pensaba que la estimulación muscarínica de la secreción ácida era mediada por un subtipo de receptor muscarínico  $M_2$  localizado en la célula parietal, se sugirió a través de estudios realizados en animales (A. Pfeiffer *et al.* 1990), que esa secreción ácida sería mediada por un receptor  $M_3$  (1993). Estos son antagonistas por la 4-diafenil-N-metil-piperidina metiodada (DAMP) o pormexahidroxiladifenidol. La estimulación colinérgica de la célula parietal incluiría dos tipos de señales: un receptor  $M_3$  de alta afinidad que regula la permeabilidad del calcio de la membrana plasmática y un receptor  $M_3$  de baja afinidad que activa la fosfolipasa C, la que induce la liberación de fosfatos de Inositol desde los fosfolípidos de membrana que movilizan el calcio del pool intracelular (1993).

## Receptores de gastrina

El clon con el código genético del receptor a la gastrina se aisló en el perro (Nos-pin *et al.*, 1977). Se trata de una proteína de 450 aminoácidos con siete zonas hidrofóbicas transmembrana. La gastrina alcanza la célula parietal a través de los vasos sanguíneos. Su unión con el receptor específico pone en marcha un mecanismo de segundos mensajeros y se incrementa la liberación de calcio intracelular con el consiguiente aumento de la secreción de hidrogeniones.

Se examinaron los efectos de un antagonista gástrico, no peptidérgico y no benzodiazepínico (Po 134308 y Po 136450) sobre la secreción ácida estimulada por alimentos en la rata anestesiada y vagotomizada (Hayward *et al.*, 1988). Estos fármacos no tuvieron efectos sobre la secreción basal o estimulada por betanecol, tampoco parecen ser de utilidad terapéutica en la actualidad, sin embargo, inhibieron la respuesta a la histamina y son importantes para aclarar los mecanismos fisiológicos de la secreción gástrica.

## Receptores de prostaglandina $E_2$

A fines de la década del setenta se descubrió un receptor a esta prostaglandina que es inhibidor de la secreción de ácido (Behar y *et al.*, 1977). La PGE<sub>2</sub> activa un receptor unido a la membrana, ligado a una proteína inhibidora y reguladora del GTP que impide la activación de la adenilciclase. Es así como las PG son capaces de inhibir la función de las células parietales inducidas por la histamina *in vitro* y la secreción ácida inducida por diversos agentes estimulantes, incluso la histamina, *in vivo*.

## Receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE)

M.D. Waterfield (1989) demostró que muchos de los efectos del FCE sobre la mucosa gástrica se realizaban a través de acciones directas sobre receptores celulares específicos. Dichos receptores fueron detectados en homogeneizados de mucosa gástrica por M.E.

Morgue-Lafitte en 1989 y su localización en células específicas gástricas fue demostrado por A. Tarnawski en 1991.

Su presencia se halló en las membranas apicales y basolaterales de células de la zona proliferativa de la mucosa gástrica y en el citoplasma y membrana plasmática de algunas células parietales. El factor transformador de crecimiento compartiría el mismo receptor con el FCE en las células parietales y principales. El estímulo de estos receptores favorecería la proliferación celular en la mucosa gástrica e inhibiría la secreción ácida.

## Receptores de bombesina

Severy y Jensen (1990), mediante estudios de inmunohistoquímica, lograron demostrar la existencia de receptores a la bombesina en la pared gástrica, cuyo estímulo dentro del citoplasma de la célula parietal produciría una serie de reacciones a través de los segundos mensajeros (AMP cíclico y calcio) cuyo resultado final es la secreción de ácido.

## Bomba de protones (HK ATPasa)

### Su estructura y función

La bomba de protones o bomba de ácido de la célula parietal es la encargada de la secreción de ácido gástrico. Esta bomba fue descrita en la rana por Ganser y Forte en 1973, en el cerdo por Saccomani en 1975, y en el hombre por el mismo Saccomani en 1979. Inicialmente se la describió en la mucosa gástrica, pero después se la aisló en la mucosa yeyunal (White, 1985), colon (Gustin y Goodman, 1981) y riñón (Keeling, 1985).

**Tabla 1. Bomba de Protones**

Año	Descubridor	Órgano	Especie
1973	Ganser y Forte	Estómago	Rana
1975	Saccomani	Estómago	Cerdo
1979	Saccomani	Estómago	Hombre
1981	Gustin y Goodman	Colon	Hombre
1985	White	Yeyuno	Hombre
1985	Keeling	Riñón	Hombre

Fuente: Corti, RE. *La célula parietal. Puesta al día en Gastroenterología*. Ed. Grafiquil, Buenos Aires, 2002.

La característica fundamental de la bomba gástrica es el requerimiento de potasio para llevar a cabo el mecanismo de transporte de los iones de hidrógeno.

**Tabla 2. Tipos de bombas de protones**

HK ATPasa gástrica	Otras HK ATPasa
Célula parietal	Otros tipos celulares
Compuesta por 2 subunidades	Compuesta por 8 a 9 subunidades
Requiere presencia de K <sup>+</sup>	No requiere K <sup>+</sup>
Produce un gradiente de H <sup>+</sup> de alrededor de 4.000.000 de veces	Produce una gradiente de H <sup>+</sup> de alrededor de 100 veces

Fuente: Corti, RE. *La célula parietal. Puesta al día en Gastroenterología*. Ed. Grafiquil, Buenos Aires, 2002.

En la mucosa gástrica la bomba de protones está situada en la membrana apical y bordeando las túbulo-vesículas de los canalículos secretorios de la célula parietal.

Cuando la célula parietal se estimula por la histamina, acetilcolina o gastrina (o con mayor frecuencia por una combinación de estas sustancias) se produce una serie de reacciones celulares que trae como consecuencia la secreción de hidrogeniones (protones) en el jugo gástrico en contra de un gradiente de concentración de 2.000.000:1 o más. Los hidrogeniones son intercambiados por iones potasio en una proporción de 1:1, en un proceso catalizado por la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa, que le da la energía. Los iones cloro que ingresan a la célula parietal, intercambiados por el bicarbonato, son transportados hacia el interior de los canículos secretorios junto al potasio mediante vías de conductancia para el cloro y el potasio, estrechamente asociados con esta enzima o bomba de protones. Aproximadamente un 80 % de la cantidad total de esta enzima se encuentra en el citosol, un 15 % en la membrana apical y un 5 % en el dominio luminal o extracitosólico.

La bomba, dependiendo también del magnesio, está compuesta por dos subunidades de polipéptidos: una subunidad A o catalítica y una subunidad B. La subunidad A es una proteína grande, compuesta por una cadena de 1 034 aminoácidos (P.M. 110.000), que se liga e hidroliza al ATP. Esta subunidad pasa a través de la membrana canalicular 10 veces, formando anillos que se extienden en el citosol y en el espacio extracelular. La subunidad B es un péptido simple, con una cadena de 291 aminoácidos. La mayor parte de la proteína protruye en el lumen canalicular (80 %) y sólo atraviesa la membrana apical una vez. Si bien el rol de la subunidad B no es claro, probablemente se trata del antígeno responsable de la anemia perniciosa. La presencia de ácido ribonucleico mensajero es fundamental para la síntesis de las subunidades de la bomba y solamente funciona cuando los iones potasio están presentes en la luz del canículo secretor.

La vida media de las proteínas de la bomba es de alrededor de 30 a 48 horas y toda la bomba es reemplazada cada 72 a 96 horas. La síntesis de nuevas bombas es continua y se restaura un tercio de las mismas, y de la capacidad secretora de ácido, 24 horas después de la administración de una dosis estándar de 20 mg de omeprazol.

Existe además una bomba de sodio  $Na^+/K^+$  ATPasa. También posee una subunidad A y una subunidad B y presenta una composición química similar en un 60 % a la  $H^+/K^+$  ATPasa en lo que respecta a los aminoácidos. Esta enzima es inhibida por los digitálicos, y la  $H^+/K^+$  ATPasa por antagonistas prevalentes (como el rabeprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) y por antagonistas que compiten con el potasio (SCH 28080).

## Breve historia de los IBP y su utilización en el mundo

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), junto con los antiinflamatorios no esteroideos, constituyen grupos de fármacos ampliamente utilizados en el mundo en las últimas tres décadas. Desde su introducción, a finales de los años ochenta, han mejorado drásticamente el manejo de las enfermedades relacionadas con el ácido.

En los Estados Unidos, se gastan 10 billones de dólares/año en consumo de IBP, de los cuales 21 millones de recetas se comercializan como OTC o venta libre. Por su parte, en Gran Bretaña el gasto por consumo de IBP es de 450 millones de dólares/año.

En general, la sobreutilización de estos fármacos en la práctica diaria es preocupante y si bien son considerados muy seguros, el consenso para su uso indica que las dosis deben ser adecuadas por el tiempo requerido, pues en los últimos años se han reportado posibles asociaciones con aumento del número de infecciones entéricas, déficit en la

absorción de calcio, de vitamina B<sub>12</sub> y de hierro, incidencia aumentada de infección por *Clostridium difficile* y aumento en el riesgo de fractura de cadera y de neumonía adquirida en la comunidad.

Las primeras estructuras químicas de fármacos IBP se sintetizaron en 1971 en Hassle, una localidad próxima a Gotemburgo, Suecia, cuando se identificó el CMN 131 (piridilmetiltioacetamida); posteriormente, los estudios se orientaron a los compuestos sulfóxidos que contienen dos estructuras cíclicas: piridínica y benzimidazólica. En 1974 se sintetizó el primer derivado del CMN 131, el timoprazol; en 1976, el picoprazol (ambos discontinuados por sus efectos tóxicos) y en 1979, el omeprazol, primer IBP que ingresó en un intenso programa de investigación clínica en humanos que incluyó más de 800 millones de pacientes tratados en el mundo en los primeros años. En 1991 se sintetizó el lansoprazol, en 1992, el pantoprazol, en 1996, el rabeprazol y finalmente, el esomeprazol, el derivado S-isómero del omeprazol, el de mayor potencia antisecretoria de los comercializados hasta la actualidad, aprobado en el año 2000 y consumido por más de 200 millones de pacientes en el mundo hasta 2004.

Más recientemente, en 2009 se sintetizaron el dexlansoprazol (derivado R enantiómero del lansoprazol) y el tenatoprazol (TU 199) (derivado imidazopiridina), un rabeprazol de liberación prolongada (LP) y se agregó magnesio a la estructura del pantoprazol para prolongar su actividad inhibitoria de la secreción ácida las 24 horas.

En los últimos quince años, se inició la síntesis de un nuevo grupo de agentes inhibidores de la secreción ácida, los antagonistas competitivos de la bomba de potasio (P-CABs), que actúan por un mecanismo diferente al resto de los IBP citados. Este grupo incluye el SCH28080, el BYK 61359 o soraprazan (discontinuado por hepatotoxicidad), el AZD0865 o linaprazan, el revaprazan y el TAK 438.

**Tabla 3. Clasificación de los IBP**

<b>1. IBP convencionales o de liberación retardada (Benzimidazoles)</b>	Omeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol Esomeprazol
<b>2. IBP de liberación inmediata o buffereados</b>	Omeprazol + bicarbonato
<b>3. IBP de liberación extendida o prolongada</b>	Dexlansoprazol (R-enantiómero) Pantoprazol Magnésico Tenatoprazol (imidazopiridinas) IY 81149 o Ilaprazol AGN 201904-Z o Alevium
<b>4. IBP combinados anti-H<sub>2</sub> o DNO</b>	Tenatoprazol + anti-H <sub>2</sub> OX 17 (Omeprazol+ famotidina) IBP+ NMI 826 IBP+ furoxan (DNO)
<b>5. Antagonistas competitivos de bomba de potasio</b>	BYK 61359 o soraprazan SCH28080-(P-Cabs) O AZD0865 o linaprazan CS 526 o revaprazan TAK 438 Vonoprazan

Fuente: Corti RE, 2016.

## 1. IBP convencionales o de liberación retardada

Los IBP convencionales, o de liberación retardada, disponibles en la actualidad en el país son bases débiles, parcialmente absorbibles, ya que el paso a través del medio ácido del estómago fragmenta la molécula, y comparten una estructura base similar con sustituciones de radicales químicos que los diferencia. El promedio de vida media de los IBP disponibles es de 90 minutos, tienen un pKa de 4,0 para omeprazol y esomeprazol, de 3,9 para lansoprazol y pantoprazol, y de 5 para rabeprazol. Esta característica les permite acumularse selectivamente en el canalículo secretor de la célula parietal y este medio ácido canalicular es el que le permite transformarse en la forma activa catiónica: sulfenamidas tiofilicas, las cuales se unen en forma covalente con el residuo de cisteína de la subunidad alfa de la enzima H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPasa, y así inhibe la producción de ácido en forma irreversible. El pantoprazol también se une al residuo de cisteína 822, sin que ello represente una diferencia clínica significativa en su efectividad.

Los IBP que presentan formas farmacéuticas orales (IBP convencionales) deben contener una cubierta gastrorresistente para impedir su degradación por el medio ácido gástrico. Esta cubierta protege al ingrediente activo, retrasa la absorción intestinal y prolonga el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática pico (C<sub>max</sub>). A estos IBP que tienen cubierta entérica se los denomina “de liberación retardada”.

Otra limitación que presentan las estructuras con cubierta entérica es la posibilidad de presentar la llamada “irrupción ácida nocturna”, que se presenta aún en individuos sanos que reciben dos tomas diarias de IBP convencionales.

## 2. IBP de liberación inmediata o buffereados

La administración simultánea de omeprazol con bicarbonato de sodio permite que este último aumente el pH gástrico y proteja al omeprazol de su degradación, y tanto su absorción como su comienzo de acción son más rápidas que en el omeprazol de liberación retardada, alcanzando la circulación sistémica en forma más precoz (alrededor de 30 minutos). Esta formulación constituye lo que se denominan IBP de liberación inmediata, ya que el omeprazol está listo para ser absorbido al llegar al intestino. Es importante tener en cuenta que el agregado a la formulación de 460 mg de sodio debe limitarse en pacientes hipertensos, con dieta hiposódica estricta y ancianos. Asimismo, el agregado de bicarbonato debería evitarse en cuadros de hipocalcemia o alcalosis metabólica. Su formulación en polvo para suspensión oral favorecería su uso pediátrico, en pacientes con disglucia o estenosis esofágica, administración por sonda nasogástrica, y en el tratamiento a demanda de la enfermedad por reflujo no erosiva.

## 3. IBP de liberación extendida

**Dexlansoprazol.** Comercializado a partir del año 2009 en el mundo, es un R enantiómero del lansoprazol. Tras su administración oral (30-60 mg/día), la formulación permite una liberación dual, con el primer pico de concentración plasmática alrededor de la hora de su administración y el segundo pico alrededor de las 4 horas. Esta situación farmacocinética determina un porcentaje de tiempo con pH mayor de 4 superior al 70% y un total de horas con un pH mayor de 4 superior a 17. Al igual que el lansoprazol, se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático del citocromo P450. Sus efectos adversos estudiados en dos ensayos clínicos controlados en el mantenimiento de la esofagitis erosiva no demostraron ser mayores que los del lansoprazol. En el año 2009, la FDA lo aprobó para el tratamiento de todos los grados de esofagitis erosiva a 8

semanas, en el mantenimiento a 6 meses y en el tratamiento de la pirosis asociada a enfermedad por reflujo no erosiva a 4 semanas.

**Rabeprazol.** Recientemente, se ensayó una nueva formulación de IBP de liberación extendida, el rabeprazol LP, que a dosis de 50 mg/día mostró una eficacia similar a 40 mg/día de esomeprazol en la curación a 8 semanas de la esofagitis erosiva grados A y B de Los Ángeles y en el control de la pirosis.

**Ilaprazole (IY81149).** Es un nuevo compuesto benzimidazólico, sintetizado en Corea del Sur, cuyos ensayos clínicos se iniciaron en el año 2007 y han demostrado a dosis de 10-20 mg/día una actividad antsecretoria 2 a 3 veces superior y una vida media 2 a 3 veces más prolongada que el omeprazol, capaz de mantener el pH intragástrico por encima de 3-4 de 18 horas del día.

#### 4. IBP combinados anti-H<sub>2</sub> o DNO

Tenatoprazol (STU-Na; TU 199). Es un derivado imidazopiridínico desarrollado en Japón, con una activación más lenta que el resto de los IBP convencionales por una combinación con el grupo Cys822 de la membrana canalicular, lo que le provee una larga inhibición de la secreción ácida gástrica. Alcanza una vida media en plasma de alrededor de 6 horas, la cual contribuye a la profunda inhibición ácida, que le permite un mejor control de los síntomas nocturnos con una sola toma diaria de 40 mg.

En un trabajo del año 2009, Hunt demostró que el S-tenatoprazol produce una significativa y más prolongada inhibición de la secreción ácida de 24 horas en voluntarios sanos a dosis de 40 mg en comparación con esomeprazol 40 mg/día.

AGN 201904-Z (Alevium). Es una prodroga del omeprazol, lo cual le provee una mayor vida media en plasma y una más lenta absorción a través de la pared intestinal y no en duodeno. Rápidamente se hidroliza en sangre a omeprazol y un derivado ácido sulfónico. Su dosis habitual es de 600 mg/día y, en una sola dosis diaria, mantiene un pH intragástrico estable por encima de 4. Este fármaco produce una inhibición de la secreción ácida diurna más profunda que el esomeprazol entre el día 1 y 5. Puede ser potencialmente utilizado en pacientes con síntomas nocturnos, así como en pacientes con RGE refractario, síntomas extraesofágicos y úlcera péptica complicada con sangrado.

#### 5. Antagonistas competitivos de la bomba de potasio (P-CABs)

P-CABS es un grupo de agentes supresores del ácido que inhiben la bomba HK ATPasa por un mecanismo de acción diferente de los IBP. Se los denomina también “antagonistas de la bomba de ácido”.

La primera estructura molecular desarrollada fue una imidazopiridina, el AZD0865, en 1980, con una excelente actividad inhibitoria de la secreción de ácido. A dosis de 25-50 mg/día no demostró tasas de curación de la esofagitis ni control de síntomas superiores a los del esomeprazol.

Los compuestos del tipo P-CABS se discontinuaron de la investigación clínica por sus efectos tóxicos, excepto dos: el revaprazán y el TAK 438. El revaprazán 200 mg/día no ha demostrado ser más efectivo en la curación de úlceras gástricas o duodenales que omeprazol 20 mg/día. El TAK 438 es un compuesto arylsulfonilirrol que ha demostrado

en ratas una inhibición de la secreción ácida más prolongada que lansoprazol y SCH28080, aún se encuentra en fase 2.

## **Importancia del uso del pantoprazol y pantoprazol magnésico en relación a otros IBP convencionales**

Pantoprazol constituye la tercera generación de IBP disponible en el mercado mundial desde el año 1990, mientras que la fórmula con el agregado de magnesio se comercializa en los últimos cinco años.

Pantoprazol está disponible en tres formas farmacéuticas, como comprimido oral, granulado y una fórmula inyectable para uso intravenoso en urgencias en una sola aplicación diaria (40 mg de droga diluida en 100 cc de solución fisiológica o de dextrosa al 5% en agua a pasar en 20 a 30 minutos); mientras que el omeprazol se presenta en comprimidos, cápsulas de liberación retardada, polvo, y una formulación inyectable para aplicar en forma endovenosa en más de una ampolla diaria (hasta 4 por día). Estas formulaciones inyectables llegan inmediatamente al flujo sanguíneo actuando en forma inmediata en la hemorragia digestiva alta, las estenosis de esófago por reflujo y la profilaxis de las lesiones por estrés en unidades de terapia intensiva.

La farmacocinética (que es el estudio de los cambios o procesos a los que se somete un medicamento en su paso por el organismo) y su vida media plasmática (es el tiempo requerido para la reducción del 50% en la concentración plasmática del medicamento en el organismo) presentan diferencias entre el pantoprazol y el resto de los IBP.

El pantoprazol tiene una vida media plasmática más prolongada que va desde 60 a 120 minutos, mientras que el resto de los IBP tienen una vida media de eliminación corta que es de aproximadamente 1 hora sin tener predisposición a la acumulación aún cuando el clearance se encuentre significativamente reducido. El tiempo en que el omeprazol alcanza niveles plasmáticos es de 1 a 3 horas mientras que el pantoprazol de 2,5 a 4 horas.

Otra diferencia es que el pantoprazol tiene una mejor absorción por vía oral que el omeprazol y es ligeramente más estable en el ácido gástrico. En ese ambiente ácido los IBP se comportan como un profármaco y se activan bajo la forma de una sulfonamida. Esta se adhiere a la bomba de protones, a los residuos de cisteína de la subunidad alfa de esa enzima inactivándola. Todos los IBP se unen al grupo cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones y además el omeprazol, lansoprazol y pantoprazol también se unen a la cisteína 892,321 y 822 respectivamente.

Para tratar de mejorar la inhibición de la producción de ácido máxima con estas drogas se puede optar por dos estrategias:

- 1) El incremento en la frecuencia de administración (antes del desayuno y la cena) puede aumentar la inhibición de la producción ácida máxima hasta un 80%.
- 2) El aumento de la dosis única diaria tiene poco efecto por encima de las dosis óptimas.

Todos los IBP se eliminan por vía renal, salvo el lansoprazol que lo hace por vía biliar. En casos de insuficiencia hepática o renal no se requiere de esquemas posológicos especiales, incluso en ancianos.

Es importante el papel que desempeña el sistema enzimático del citocromo P450 en el metabolismo de los IBP, por lo que existe la posibilidad de que estos medicamentos alteren el metabolismo de otras sustancias que utilicen esa misma vía metabólica para eliminarse. Aunque las interacciones farmacológicas de los IBP son de por sí infrecuentes y su repercusión clínica limitada ha sido reportada con algunos fármacos. No obstante, en términos de semejanza parece que el pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol interactúan en menor medida con ese sistema enzimático en relación al omeprazol. Como el pantoprazol interactúa en menor grado con el citocromo P450 en comparación con el omeprazol, no posee interacciones farmacológicas con medicamentos que se metabolizan a través de ese sistema como la carbamazepina, cisaprida, ciclosporina, digoxina, fenitoína, teofilina y warfarinas.

Una interacción farmacológica importante referida en los últimos años es la de los IBP y los antiagregantes plaquetarios en especial el clopidogrel. Esta droga está indicada en el tratamiento del síndrome coronario agudo para reducir el riesgo de nuevos episodios isquémicos. Según recomendaciones de varias guías de sociedades americanas y europeas para disminuir el riesgo de hemorragia digestiva, el clopidogrel debe prescribirse con IBP.

Varios estudios farmacodinámicos encontraron una disminución significativa del efecto antiagregante del clopidogrel cuando se administra en forma concomitante con el omeprazol, pero no con el pantoprazol ya que este último tiene menor efecto inhibitorio sobre el metabolito CYP2C19, principal metabolito activo implicado en la actividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel. En cifras el omeprazol y esomeprazol reducen el efecto antiplaquetario en más del 50% mientras que el pantoprazol solo el 11% siendo el IBP recomendable en casos de uso concomitante con clopidogrel.

En pacientes con hepatopatías crónicas que deben recibir IBP se debe elegir el pantoprazol que tiene menos interacción farmacológica con el sistema del citocromo P450 que el resto de los IBP.

El agregado del magnesio al pantoprazol en los últimos cinco años ha logrado dos hechos importantes en su actividad; prolongar la inhibición ácida y la no inactivación de las drogas con los alimentos con lo cual no debe esperarse entre 20 y 30 minutos para ingerir alimentos. El prolongar la actividad antsecretoria lo hace un IBP de interés para los pacientes con las distintas variantes de enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones que requieren inhibir el ácido las 24 hs para curar la lesión mucosa que genera el reflujo. El agregado de magnesio al pantoprazol constituye una nueva herramienta terapéutica para aquellos pacientes con enfermedades relacionadas con el ácido, en especial la más prevalente hoy en el mundo como la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Conclusiones

En las enfermedades relacionadas con el ácido, la curación está directamente vinculada con el grado y duración de la supresión ácida. No obstante, la alta efectividad de los IBP convencionales, los pacientes con determinadas patologías, en especial hasta un 30% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, experimentan síntomas a pesar de la toma de dos dosis diarias de IBP. Esto se debe a la corta vida media en plasma y al escaso efecto sobre el pico ácido nocturno, aun si se incrementan la dosis y la frecuencia. Para mejorar estos efectos, la industria farmacéutica ha diseñado

nuevas estructuras moleculares, como los IBP de liberación inmediata o *buffereados*, los de liberación extendida (dexlansoprasol, ilaprazol, tenatoprazol), los antagonistas competitivos de la bomba de potasio (P-CABS) y los compuestos combinados con anti-H<sub>2</sub> y donantes de óxido nítrico, que sin lugar a dudas proveerán un significativo avance en los tratamientos convencionales.

El pantoprazol es considerado el IBP con menor interacción farmacológica y de elección para el uso combinado con fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. En pacientes con hepatopatías crónicas que deben recibir un IBP, se debe elegir el pantoprazol que tiene mucho menos interacción con las enzimas del citocromo P450 que el resto de los IBP. El agregado de magnesio a su fórmula ha permitido lograr una inhibición de la secreción de ácido prolongada y no sufre la inactivación al ingerirse con las comidas. Esto adquiere fundamental importancia en pacientes que deben tomar fármacos en ayunas (hormonas tiroideas).

### Lectura recomendada

1. Corti, RE.: Inhibidores de la bomba de protones. En *Avances en Medicina I*. Ed. M. Camera y cols. Ed. Grafiquil, Buenos Aires, 1992.
2. Corti, RE, Musi, AO.; Ferro, F.: *Enfermedades del Esófago, Estómago y Duodeno*. Ed. Akadia, Buenos Aires, 1990.
3. Corti, RE.; Améndola, R.; Schenone, L.; Doweck, J.; Escobar, A.; Sarem, M. *Inhibidores de la bomba de protones*. Actualización. SIIC, 2006: 1-23.
4. Sachs, G.; Shin, J.M.; Hunt, R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 12: 437-47.
5. Scarpignato, C.; Hunt, R. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Op Pharmacol*. 2008; 8: 677-84.
6. Modlin, I.M.; Sachs, G.; Wright, N.; Kidd, M.: Edkins and the century of acid suppression. *Digestion* 2005; 72: 129-45.
7. Howden, C.W.: Review article: immediate release proton pump inhibitor therapy-potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(suppl 3): 25-30.
8. Soifer, L.; Peralta, D.; Arenoso, H.; Caruso, N.; Naisberg, G.: Capacidad acidosupresora de omeprazol, bicarbonato de sodio y alginato de sodio en polvo para suspensión oral. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39: 261-66.
9. Corti, RE.; Améndola, R.; Doweck, J.; Menéndez, G.; Schenone, L., Soutric, J.; Caruso, N. Capacidad acidosupresora de omeprazol 20 mgs vs pantoprazol 20 y 40 mgs comprimidos en voluntarios. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2003; 33: 199-203.
10. Corti, RE. *Tópicos destacados en patología gastroduodenal*. Content Medicine Argentina, 2012.
11. Zegerid R *power for oral suspensión package labeling*. San Diego CA Santarus, INc, 2004.
12. Olsen, K.M.; Hitzeman, M.L.: Dexlansoprazole MR in the management of gastroesophageal reflux disease. *Clin Med Ther*. 2009; 1: 1641-52.
13. Yuan, Y.; Hunt, R.H.: Evolving issues in the management of reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25:345-351.

14. Tack,J.: Emerging medical therapies for the treatment of GERD. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 6: 566-69.
15. Bardu,M, Goirand,F.: Dexlansoprazole delayed release: pharmacotherapy of erosive esophagitis and GERD. *Clin Med Insights Therapeutics*. 2011; 3: 291-300.
16. Metz,DC.; Vakily,M.; Dixit,T.; Mulford D.: Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 928-37.
17. Aslam,N.; Wright, R.: Dexlansoprazole MR. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10: 2329-36.
18. Fass,R.; Johnson,DA.; Orr,WC: Effect of Dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 421-31.
18. Peura,D.; Metz,DC.; Dabholkar,AH.; Paris,MM.; Yu,P.; Atkinson,SN.: Safety profile of dexlansoprazole MR a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 1010-21.
19. Ling,W.; Zhou,L.; Lin,S.; Hu,H.; Xia,J.: A new PPI, ilaprazole compared with omeprazole in the treatment of duodenal ulcer: a randomized double blind multicenter trial. *J Clin. Gastroenterol*. 2011; 45:322-29.
20. Hunt,RH.; Armstrong,D.; Yaghoobi,M.; James,C.: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S tenatoprazole-Na 30mg, 60mg, 90mg vs esomeprazole 40mg in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 648-57.
21. Galmiche,JP.; Sacher Huvelin,S.; Bruley des Varannes S.: A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40mgs and esomeprazole 40mgs on intragastric ph in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 575-82.
22. Sachs,G.; Shin,JM.; Howden, C.: Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23 (suppl2): 2-8.
23. Galmiche,JP.; Bruley,S.; Ducrotte,P.: Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half life: effect on intragastric ph and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 655-62.
24. Shin,JM.; Homerin,M.; Domagala,F.; Ficheux,H.; Sachs,G.: Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric HKATpase in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71: 837-49.
25. Morelli,G.; Chen,H.; Rossiter,G.; Lu,Y.: Analizan la duración de la supresión ácida asociada con el tratamiento con nuevo preparado de rabeprazol de liberación prolongada. *Aliment Pharamcol Ther*. 2011; 7: 845-54.
26. Hunt,RH.; Armstrong,D.; Yaghoobi,M.: Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 187-99.
27. Lehman,A.: New pharmacological concepts in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur Gastroenterol Hepatol*. 2010; 100-04.
28. Sachs,G.; Shin,JM.;Briving,C.: The pharmacology of the gastric acid pump: the HKATPase. *Am Rev Pharmacol Toxicol*. 1995; 35: 277-305.
29. Shin,JM.; Besanson,M., Bamberg,K.: Structural aspects of the gastric HKATPase. *Ann NY Acad Sci*. 1997; 834: 65-76.

30. Briving,C.; Svensson,K.; Maxwell,I.: Mechanism of action of AZD0865, an HKATPase selective, potassium competitive acid blocker. *Gastroenterology*. 2004; 126A-333.
31. Simon,WA.; Heermann,M.; Klein,T.: Soraprazan: setting new standards in inhibition of acid gastric secretion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321: 866-74.
32. Sachs,G.; Shin,JM.: The gastric HKATPase as a drug target: past, present, future. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41 (suppl2): S226-S242.
33. Shin,JM.; Sachs,G.: Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10(6): 528-34.
34. Corti,RE.: Inhibidores de la bomba de protones en el siglo XXI. Conferencia, Quito, Ecuador, 2011.
35. Hori,Y.; Imanishi,A.; Matsukawa,J.; Tsukumi,Y.; Nishida,H.: TAK 438 a novel potent potassium competitive acid blocker for the treatment of acid related disorders. *J Pharmacol Experimental Ther*. 2010; 335: 231-38.
36. Freedberg,DE.; Kim,SI.; Yang,YX.: Riesgos y beneficios del uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones: revisión de expertos y consejos sobre las mejores prácticas de la American Gastroenterological Association. *Gastroenterology (ed Argentina)* 2017; 2: 16-28.
37. Bernshteyn,MA.; Massod,U. Pantoprazole. StatPearls Publishing LEC, USA, 2019.
38. Corti,RE.; Cohen,H. *Inhibidores de la bomba de protones en el siglo XXI*. Ed Content Medicine, Buenos Aires, 2013.

---

**Content Medicine ©2019**

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina. tel. +54 11 3220 3380.  
[www.contentmedicine.com](http://www.contentmedicine.com) | Todos los derechos reservados

**Edición y Dirección**  
Content Medicine

**Diseño y diagramación**  
Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

# Pantus Baliarda

PANTOPRAZOL



## El IBP de superioridad indiscutible

ERGE • Úlcera gastroduodenal • *H. pylori* • Gastritis • Dispepsia no ulcerosa

- Mayor selectividad por la bomba de protones de la mucosa gástrica.
- Mayor eficacia en la disminución de la acidez y aumento del pH gástrico.
- Rápida actividad terapéutica.
- Mayor duración de acción farmacológica.
- Eficacia en la enfermedad ácido sensitiva y dispepsia.
- Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la ERGE.
- Sin interacciones medicamentosas relevantes.



**Pantus 20**  
Baliarda

Pantoprazol 20 mg



Comprimidos gastrorresistentes  
15 y 30 comp. gastrorresistentes

**Pantus 40**  
Baliarda

Pantoprazol 40 mg



Comprimidos gastrorresistentes  
15 y 30 comp. gastrorresistentes

**Pantus I.V.**  
Baliarda

Pantoprazol 40 mg



Injectable intravenoso  
1 frasco-ampolla liofilizado



Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



**Baliarda**  
Vida con salud  
[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)