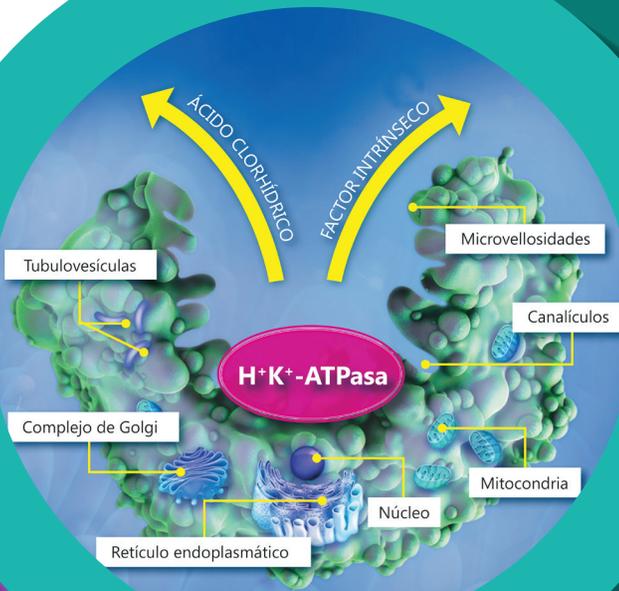


MANEJO ADECUADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES



7

Pantoprazol

AUTOR
DR. MIGUEL MOTOLA KUBA

MANEJO ADECUADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

NÚMERO

7



Pantoprazol

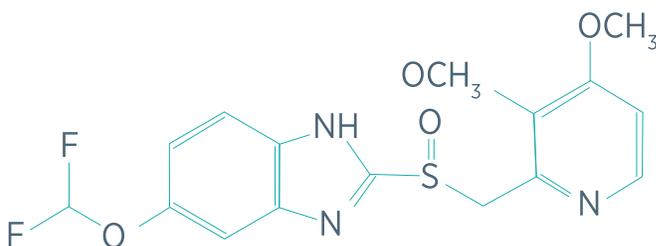


Figura 1.

Fórmula bioquímica del pantoprazol

Fuente: 1. DeVault KR. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2007;1(2):197-205.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE PANTOPRAZOL

El pantoprazol fue sintetizado originalmente en Alemania para el desarrollo en los Estados Unidos, su estructura corresponde a un bencimidazol sustituido (Figura 1). Como todos los otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), este agente inhibe la bomba de iones de hidrógeno en la luz gástrica por la ATPasa H^+/K^+ . Además, dicho compuesto forma un enlace covalente e irreversible con la ATPasa H^+/K^+ que inactiva dicha bomba. Todos los IBP, incluyendo el pantoprazol, producen una supresión prolongada de la secreción de ácido que sólo se recupera con la nue-

AUTOR

DR. MIGUEL MOTOLA KUBA

Egresado de la Universidad Anáhuac Norte,
Estado de México

Alta Especialidad en Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México Eduardo
Liceaga, Ciudad de México

Profesor de Pregrado de Medicina, Universidad
La Salle e Instituto Politécnico Nacional

va síntesis de la bomba ATPasa. El pantoprazol se degrada de manera rápida en el ácido del estómago y, por lo tanto, penetra al intestino delgado en forma de liberación retardada con una tableta con recubrimiento entérico. La absorción en el intestino delgado da como resultado un máximo en su concentración sérica, que ocurre 2 a 3 horas después de una dosis oral. Existe mayor control del ácido cuando el agente es administrado antes de las comidas, ya que estas estimulan la actividad de la bomba de ácido, exponiendo un mayor porcentaje de bombas al efecto de la droga. Por otro lado, el pantoprazol a diferencia de otros IBP, también se encuentra disponible en una formulación intravenosa.^{1,2}

El pantoprazol se metaboliza primero (Fase I) por enzimas del sistema citocromo P450: CYP2C19 y 3A4, después los metabolitos de este proceso se someten a un metabolismo posterior (Fase II). A diferencia de otros IBP, las concentraciones séricas obtenidas después de la primera dosis son similares a las obtenidas después de dosis múltiples, debido a una vida media de eliminación de 0.9 a 1.9 horas. La inadecuada función CYP2C19 en algunos pacientes, puede provocar que la vida media se extienda hasta 6 a 9 horas. La mayoría de los metabolitos inactivos del pantoprazol se excretan en la orina y alrededor del 20 % se excreta en las heces a través de la excreción biliar.^{1,2}

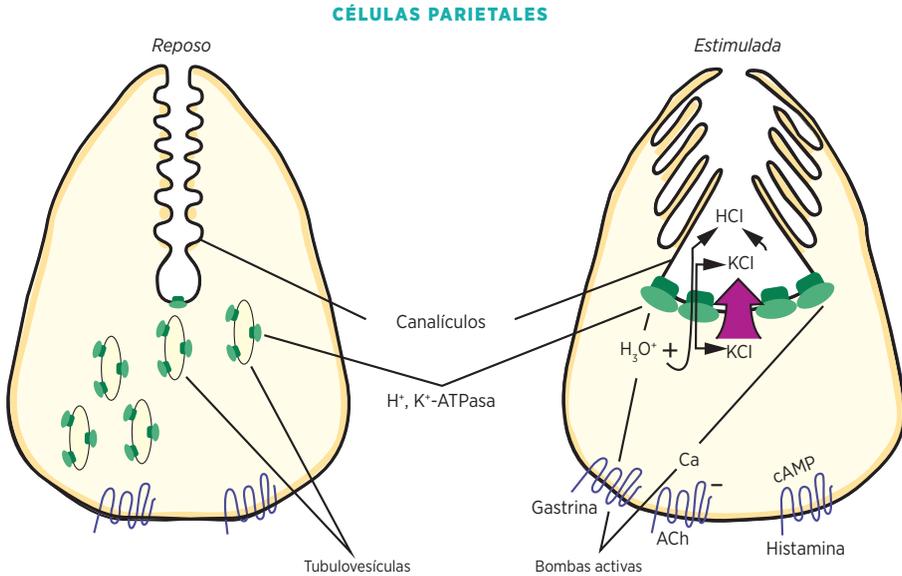
CONTROL DE PH INTRAGÁSTRICO

El pantoprazol como otros IBP, suprime el ácido gástrico en una dosis. En un estudio de dosis-respuesta la dosis oral de 40 mg de pantoprazol aumentó de forma notable el pH gástrico y tuvo mayor eficacia que la dosis de 20 mg; sin embargo, un aumento a 80 mg no produjo una mejora estadísticamente significativa en la supresión de ácido.

En dos estudios adicionales, pantoprazol 40 mg fue superior a ranitidina 300 mg y a omeprazol 20 mg en el aumento del pH intragástrico. Otro estudio no encontró diferencias en comparación con los niveles de pH esofágico en un grupo de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ya sea con pantoprazol o esomeprazol 40 mg una vez al día. La ruta de administración parece tener poca influencia en la capacidad del pantoprazol para elevar el pH intragástrico. Por otro lado, un bolo de pantoprazol de 80 mg seguido de una infusión continua a 8 mg/h proporciona una supresión mayor de ácido. A diferencia de los bloqueadores de histamina como la ranitidina, los IBP no presentan taquifilaxia con terapia durante 72 h o más. En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), pantoprazol administrado como un bolo intermitente de 80 a 120 mg cada 8 a 12 h proporcionó un control eficaz del ácido en este grupo de pacientes difíciles de tratar.¹⁻³

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

Los objetivos del tratamiento para pacientes con ERGE, se relacionan con la eliminación de síntomas y cualquier complicación potencial como: esófago de Barrett, estenosis esofágicas y adenocarcinoma de esófago. En el pasado, a la mayoría de los pacientes con ERGE se les indicaban cambios en el estilo de vida, dieta, así como medicamentos antagonistas del receptor de histamina (H₂) que fueron introducidos en la década de 1980. Sin embargo, se evidenció que estos medicamentos producían taquifilaxia dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento. En 1989, el omeprazol ingresó al mercado como el primer IBP de una nueva clase de medicamentos diseñado para controlar el reflujo ácido de manera más integral. Después el omeprazol se con-

**Figura 2.**

Bomba H-K ATPasa en célula parietal

Fuente: Sleisenger, Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10th ed. Elsevier; 2017.

virtió de manera rápida en uno de los medicamentos más utilizados y rentables en la historia. De forma subsecuente se introdujeron nuevos medicamentos de tipo IBP, incluyendo lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol y pantoprazol. Los IBP son los supresores de ácido gástrico más potentes porque inhiben la bomba de ácido gástrico (protón) H^+/K^+ ATPasa de la célula parietal gástrica, que regula la secreción de ácido gástrico (Figura 2).^{1,2}

Existen muchos estudios clínicos de pantoprazol en el tratamiento de la ERGE. Un ensayo comparó tres dosis de pantoprazol de 10, 20 y 40 mg una vez al día con placebo una vez al día. Se comprobó que las tasas de curación de 8 semanas para placebo y pantoprazol de 10, 20 y 40 mg diarios, fueron de 14, 42, 55 y 72 %, respectivamente ($p < 0.0001$). A diferencia de otros IBP, el pantoprazol 40 mg mostró tasas de

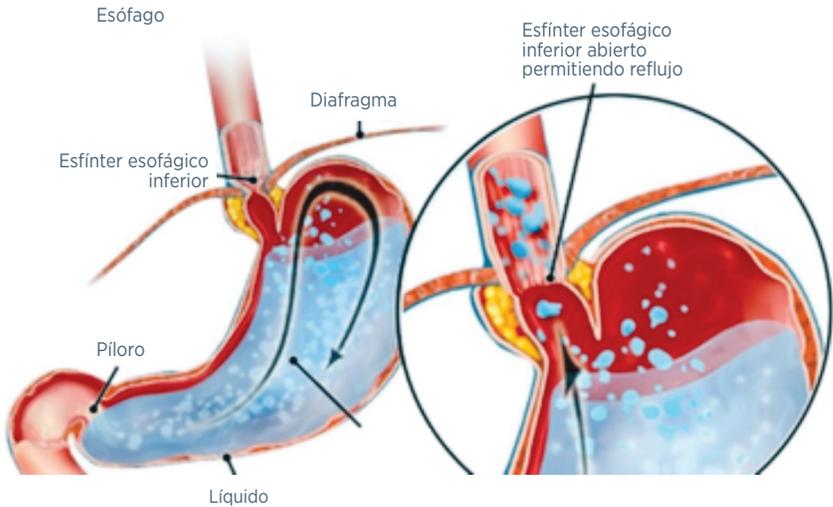
curación equivalentes en esofagitis leve y severa a las 8 semanas de tratamiento; los síntomas también se controlaron mejor en el grupo de 40 mg. La superioridad del pantoprazol con los bloqueadores de histamina (H2) se ha confirmado en varios ensayos.

Otro estudio que analizó dosis más altas no halló resultados significativos; no se encontró beneficio en la curación de esofagitis y síntomas cuando se aumentó la dosis de pantoprazol de 40 a 80 mg. Del mismo modo en otros estudios se encontraron tasas de curación similares cuando se utilizó pantoprazol 40 mg comparado con esomeprazol 40 mg o lansoprazol 30 mg. Otro estudio de más de 3,000 pacientes, encontró que a las 8 semanas las tasas de curación fueron del 96 % con esomeprazol 40 mg y del 92 % con pantoprazol 40 mg ($p < 0.001$).^{1,3}

MANTENIMIENTO DEL CONTROL Y CURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE ESOFAGITIS

Existen varios ensayos que evalúan la eficacia de pantoprazol en el mantenimiento de la curación de esofagitis. Un estudio encontró que las tasas de recaída a los 6 meses eran del 7 % con 40 mg y del 16 % con 20 mg de pantoprazol. Las tasas de recaída de 12 meses fueron del 19 y 29 %, respectivamente. Los síntomas también se controlaron mejor en periodos largos con dosis de 40 mg.²

Existe un gran interés en el uso de IBP “por razón necesaria” en el tratamiento de ERGE a largo plazo y esto se ha analizado en estudios clínicos con pantoprazol. Pacientes que al inicio tuvieron los síntomas controlados con pantoprazol diario, fueron aleatorizados para recibir pantoprazol 20, 40 mg o placebo, para tomarse según fuera necesario. Ambos grupos de pantoprazol tuvieron mejor control de los síntomas que el placebo. Por último, un estudio reciente encontró que el pantoprazol 20 mg es esta-

**Figura 3.**

ERGE

Fuente: Sleisenger, Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10th ed. Elsevier; 2017.

dísticamente superior al esomeprazol 20 mg en el tratamiento, a demanda de pacientes con ERGE con esofagitis leve o nula (Figura 3).^{1,3}

ERGE Y EMBARAZO

La pirosis es un síntoma frecuente durante el embarazo y su principal etiología es el efecto hormonal de la progesterona. Las complicaciones de la ERGE durante el embarazo son poco frecuentes, por lo que la realización rutinaria de estudios diagnósticos como la endoscopia no está indicada. El tratamiento debe ser en forma ascendente, iniciando con modificaciones en el estilo de vida y alimentación. La primera línea de manejo farmacológico debe ser sobre la base de antiácidos y sucralfato (Figura 4). Si los síntomas persisten, se deberá incluir un antagonista de los receptores H₂, excepto nizatidina, dejando el uso de los IBP para síntomas intratables o complicados, y de preferencia a partir del segundo trimestre de gestación. Todos los IBP son considerados por

CLASIFICACIÓN DE LOS ANGELES DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO

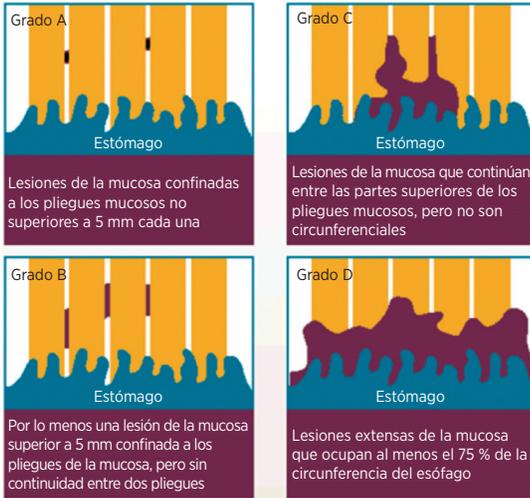


Figura 4.

Clasificación de Los Angeles para esofagitis por ERGE

Fuente: Stanger BZ, Podolsky DK, van Es JH, Bartfeld S, Clevers H, Hirano I, et al. Yamada's Textbook of gastroenterology, 6th ed. Wiley; 2015.

la FDA como clase B, excepto el omeprazol que es considerado como clase C.⁴

ÚLCERA PÉPTICA

La supresión ácida dará como resultado la curación de la mayoría de úlceras duodenales (UD), independientemente de la causa, y sigue siendo el pilar en la curación aguda de estas lesiones. El pantoprazol 40 mg al día, produce tasas de curación a las 4 semanas del 92 al 97 % en pacientes con UD. De igual forma, se descubrió que las tasas de curación con omeprazol de 20 mg y pantoprazol de 40 mg eran similares en dos estudios. Se ha observado que al incrementar la dosis de pantoprazol de 40 a 80 mg no aumenta la curación de las UD. Al igual que otros IBP, el pantoprazol produce mejores tasas de curación que los bloqueadores de histamina (ranitidina 300 mg una vez al día). Hay pocos datos que comparan diferentes IBP, pero en un pequeño estudio las tasas de curación con pantoprazol 40 mg fueron del 71 y del 96 % las 2 y 4 semanas, respectivamente, mientras que las tasas de curación correspondientes con omeprazol 40

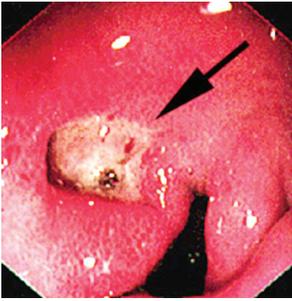


Figura 5.
Úlcera duodenal
péptica sin
hemorragia

Fuente: Murra-Laca JA. Atlas de video endoscopia gastrointestinal del Salvador. Disponible en: <https://www.gastrointestinalatlas.com/espanol/conozcanos.html>

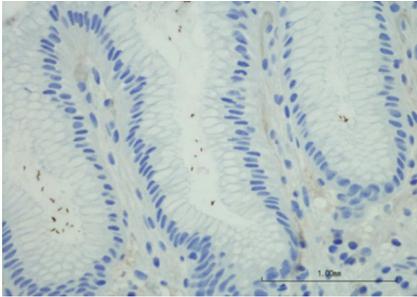


Figura 6.

Células epiteliales gástricas con bacilos de *H. Pylori*

Fuente: Sleisenger, Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10th ed. Elsevier; 2017.

mg fueron del 65 y del 89 %, respectivamente; estos datos no alcanzaron una significancia estadística.^{2,5}

Las úlceras gástricas (UG) también se curan de forma más eficaz con la supresión de ácido, proporcionada por los IBP. En un estudio de 243 pacientes, omeprazol 20 mg una vez al día y pantoprazol 40 mg diario, resultaron en tasas de curación de 8 semanas del 96 al 97 %. En otro estudio, la curación con pantoprazol 40 mg fue claramente superior a ranitidina 300 mg a las 2 semanas (37 frente al 19 %), 4 semanas (87 frente al 58 %) y 8 semanas (97 frente al 80 %) (Figura 5).^{1,5,6}

ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Todas las terapias para erradicar *H. pylori* tienen como base un IBP. Existe poca evidencia para apoyar la idea de que el IBP específico es muy importante; sin embargo, existen algunos datos específicos de pantoprazol. El aumentar la dosis de pantoprazol de 40 a 80 mg una vez al día o 40 mg dos veces al día, dio como resultado una mejora en la tasa de erradicación en dos estudios. No obstante, lo que en realidad es importante durante el tratamiento, es la tasa de resistencia de la bacteria hacia ciertos antibióticos que varía según el país, y no así por el IBP que se utiliza (Figura 6).^{1,7}

PROFILAXIS A DAÑO GASTROINTESTINAL POR AINE

Los AINE son los medicamentos más utilizados a nivel mundial y muchos pacientes los toman de forma desproporcionada y sin indicación médica; sin embargo, hay pacientes que requieren ácido acetilsalicílico de forma crónica por enfermedad cardiovascular.

Los AINE producen una gama importante de padecimientos a nivel gastrointestinal como: enfermedad ácido péptica con sus complicaciones (perforación, hemorragia, penetración a órganos adyacentes), exacerbación de síntomas de ERGE, enteropatía y colitis por AINE, factor de riesgo para sangrado diverticular. En especial, la enfermedad ácido péptica y sus complicaciones disminuyen al indicarse junto con IBP. Un estudio endoscópico encontró que el 72 % de los pacientes tratados con AINE + placebo desarrollaron enfermedad ulcerosa péptica en comparación con el 59 % de los pacientes tratados con AINE + pantoprazol 40 mg una vez al día. De igual forma en otra publicación se observó que pacientes que toman AINE + pantoprazol u omeprazol tienen el mismo efecto protector ([Figura 7](#)).^{1,5}

En una hemorragia digestiva por úlcera péptica, dentro del proceso de agregación plaquetaria para producir un coagulo y disminuir el sangrado. Es importante que el pH gástrico se encuentre por arriba de 7, lo cual puede desarrollarse posterior a la administración de IBP como el pantoprazol, por eso la importancia de administrar bolo intravenoso y después infusión de IBP para que se puedan encontrar lesiones endoscópicamente más estables y así tener menos riesgo de intervención y transfusión sanguínea.^{1,5}

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (SZE)

El SZE a menudo resulta en daño grave y extenso al tracto gastrointestinal superior, causado por la pro-

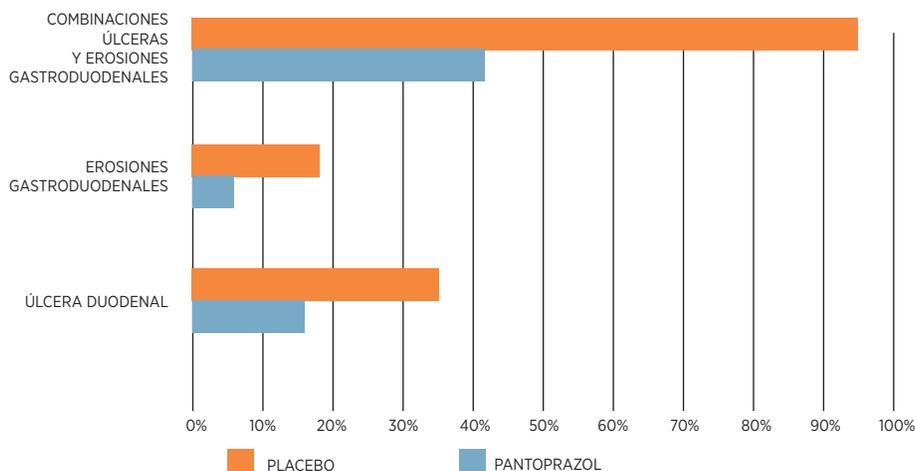


Figura 7.

Incidencia de úlceras gastroduodenales y erosiones, disminuidas con pantoprazol en pacientes en tratamiento con Apixaban y/o Aspirina.

Fuente: Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving ribaroxaban and/or Aspirin in a randomized, double-blind controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403-412.

ducción excesiva de ácido secundario a un tumor productor de gastrina. El control de la secreción de ácido en estos pacientes requiere en ocasiones mayores dosis de IBP, e incluso cuando existen síntomas severos o sangrado de tubo digestivo secundario a esofagitis o úlceras es necesario administrarlos por vía intravenosa. Algunos estudios han demostrado que el pantoprazol, en específico, controla los síntomas y complicaciones en estos pacientes a largo plazo (Figuras 8 y 9).^{2,3}

CLOPIDOGREL Y PANTOPRAZOL

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel, es por lo general, prescrito por vía oral para síndromes coronarios agudos. Estos dos fármacos están asociados con sangrado gastrointestinal. Se ha visto que la aparición de hemorragia digestiva alta asociada con la aspirina y el clopidogrel es del 4.0 %. Los IBP se usan con frecuencia junto con clopidogrel

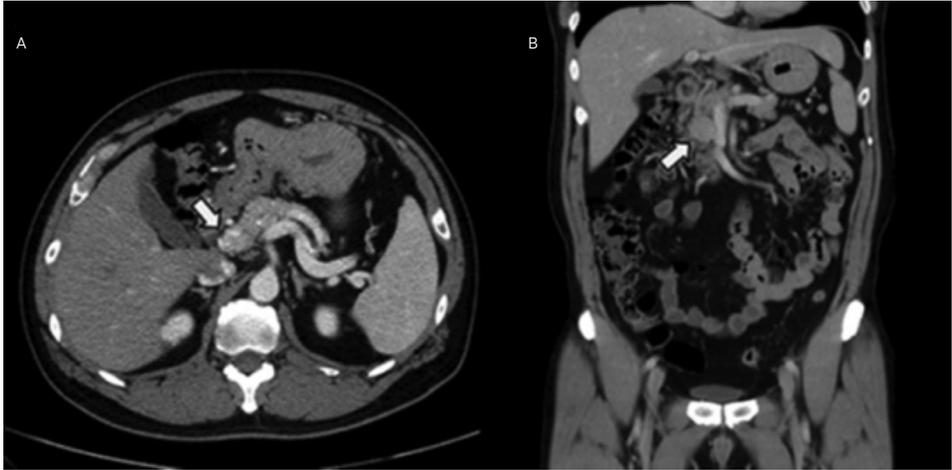


Figura 8. Tomografía abdominal con gastrinoma a nivel pancreático (flecha)

Fuente: Sleisenger, Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10th ed. Elsevier; 2017.

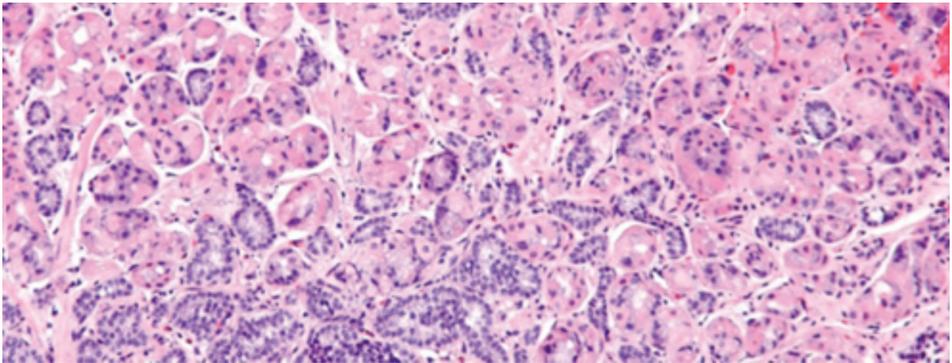


Figura 9. Histología de gastrinoma que produce el Síndrome de Zollinger Ellison

Fuente: Stanger BZ, Podolsky DK, van Es JH, Bartfeld S, Clevers H, Hirano I, et al. Yamada's Textbook of gastroenterology. 6th ed. Wiley; 2015.

para reducir el riesgo de sangrado gastrointestinal. Dado que ambos clopidogrel y algunos IBP son pro-fármacos que utilizan el citocromo P450, en particular P450 2C19 (CYP2C19), puede causar una competencia entre ellos que conduzca a la ineficacia para la antiagregación plaquetaria secundaria a clopidogrel.

El pantoprazol es un inhibidor débil del CYP2C19. En un estudio se demostró que el pantoprazol no reduce la efectividad antiplaquetaria de clopidogrel, además se observó que la administración concomitante con pantoprazol no disminuyó el efecto del clopidogrel y no hubo presencia de hemorragias graves. Se han sugerido varios mecanismos para el fármaco, interacciones de IBP y clopidogrel. Una hipótesis, es que la absorción de clopidogrel se mejora bajo condiciones ácidas a nivel gástrico, además de la inhibición competitiva de las enzimas CYP que está demostrada con el omeprazol. El pantoprazol tiene menor afinidad por CYP2C19 en comparación con omeprazol y esomeprazol. Los polimorfismos genéticos también influyen de forma natural en la actividad enzimática del CYP2C19, que podría ser incluso variable en aspectos étnicos y raciales.^{1,8}

OTROS FÁRMACOS

Se ha sugerido que pantoprazol puede estar involucrado en menos interacciones metabólicas y farmacocinéticas de medicamentos que algunos de los otros IBP. Los estudios clínicos han sugerido que el pantoprazol no altera la farmacocinética del diazepam, fenitoína o warfarina, lo cual es distinto a la interacción con omeprazol y lansoprazol.

De igual forma, cualquier medicamento que eleve el pH gástrico puede alterar la absorción de ciertos fármacos, cuya absorción depende del ácido gástrico, por ejemplo:

ketoconazol, ampicilina y sales de hierro.¹

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE PANTOPRAZOL

El pantoprazol ha sido sometido a muchos estudios a nivel internacional y existe una gran cantidad de evidencia que sugiere que como otros IBP,

es un medicamento muy bien tolerado. Cuando los datos de grandes ensayos se compararon, los efectos secundarios más comunes y sus incidencias fueron: cefalea (2 %), diarrea (2 %) y dolor abdominal (1 %), lo cual es similar a la situación vista con cualquier IBP. En ensayos comparativos no hay diferencias en la tolerabilidad del pantoprazol cuando se compara con omeprazol y lansoprazol. Se ha asociado que la tasa de neumonía adquirida en la comunidad sea mayor en pacientes con fármacos supresores de ácido. El uso de IBP es un factor de riesgo independiente para infección por *Clostridium difficile* (Figura 10).^{2,3}

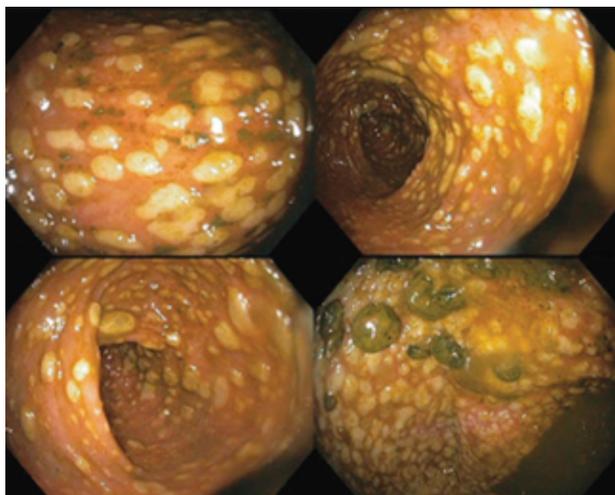


Figura 10.

Colitis pseudomembranosa
por *Clostridium difficile*

Fuente: Murra-Laca JA. Atlas de video
endoscopia
gastrointestinal del Salvador. Disponible en:
[https://www.gastrointestinalatlas.com/
espanol/
conozcanos.htm](https://www.gastrointestinalatlas.com/espanol/conozcanos.htm)

REFERENCIAS

1. DeVault KR. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;1:197-205.
2. Sleisenger, Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 10th ed. Elsevier; 2017.
3. Stanger BZ, Podolsky DK, van Es JH, Bartfeld S, Clevers H, Hirano I, et al. *Yamada's Textbook of gastroenterology*. 6th ed. Wiley; 2015.
4. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MB, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*. 2016;81:208-22.
5. Coste-Murillo P, Páez-Sáenz R. Actualización en enfermedad ácido péptica. *Rev CI EMed UCR*. 2017;7:11-20.
6. Murra-Laca JA. Atlas de video endoscopia gastrointestinal del Salvador. Disponible en: <https://www.gastrointestinalatlas.com/espanol/conozcanos.html>
7. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter Pylori. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83:325-41.
8. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving ribaroxaban and/or Aspirin in a randomized, double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:403-412.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la dosis y vía de administración de pantoprazol en un paciente con hemorragia de tubo digestivo alto por úlcera péptica?
 - a) 40 mg vía oral cada 12 h durante 2 meses
 - b) 80 mg intravenoso en bolo y posteriormente infusión de 8 mg/h por 72 horas
 - c) 20 mg intravenoso cada 12 h durante una semana y después 20 mg vía oral por dos meses
 - d) 40 mg IV cada 24 h por 3 días y después vía oral por una semana

2. ¿Con qué antiagregante plaquetario se ha visto que el pantoprazol no tiene interacción a comparación de otros IBP?
 - a) Apixabán
 - b) Rivaroxabán
 - c) Aspirina
 - d) Clopidogrel

3. ¿Cuál es el IBP que es categoría C del embarazo?
 - a) Pantoprazol
 - b) Lansoprazol
 - c) Rabeprazol
 - d) Omeprazol

4. El síndrome de Zollinger Ellison es secundario a un tumor productor de:
 - a) Péptido intestinal vasoactivo
 - b) Colecistoquinina
 - c) Gastrina
 - d) Secretina

5. Padecimiento asociado con el uso de IBP:
 - a) Apendicitis
 - b) Neuroinfección
 - c) Infección por *Clostridium difficile*
 - d) Ataque agudo de gota

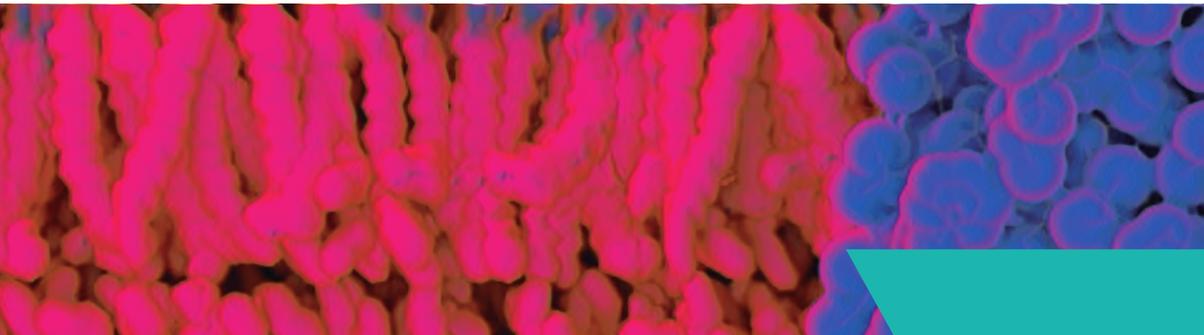
INHIBITRON 
Omeprazol / Bicarbonato de sodio

Prazolan[®]
Pantoprazol

 **TRONIUM**[®] 40
Esomeprazol

Prazolan 20[®]
Pantoprazol

INHIBITRON[®]
Omeprazol



 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACEUTICA DESDE 1938