

FARMACOGNOSIA

Levopantoprazol

2019

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA ACTUALIZADA



sanfer®

Farmac



Farmacognosia® - LEVOPANTOPRAZOL

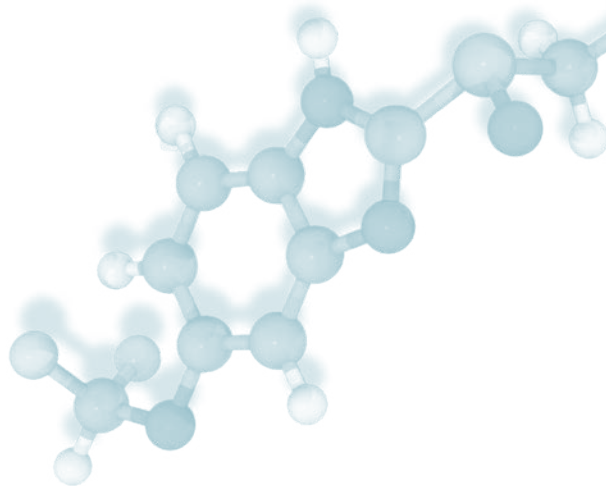
Es una publicación de SET Creativo Comunicación. Correo electrónico: set.creativo@yahoo.com.mx para SANFER, S.A. de C.V. con el apoyo editorial y autorización de Medical Consulting, S.A. de C.V. Centenario 1810, Col. Bosques de Tarango, 01580-México, D.F.

©2019 Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida por cualquier medio ya sea electrónico, mecánico o digital sin permiso previo y por escrito del titular.

Los autores y editores han revisado el contenido de este documento, utilizando como referencia la información científica disponible al momento de su preparación; sin embargo, el lector puede detectar discrepancias con alguna información publicada en fecha posterior, o con la opinión de alguno de los autores.

Por esta razón, recomendamos confirmar la información de este documento, especialmente cuando se trate de la administración de algún medicamento, consultando la información para prescribir autorizada en México.

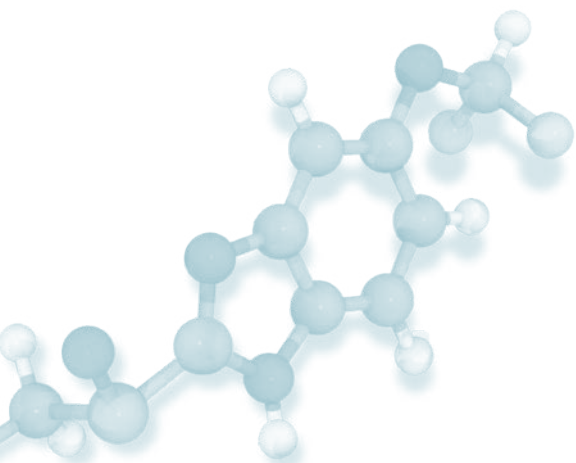
ognosia



Levopantoprazol

INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA
ACTUALIZADA

2019



Índice

☼ Introducción	7
☼ Farmacología	9
☼ Farmacodinamia.....	9
☼ Farmacocinética.....	10
☼ Levopantoprazol como fármaco quiral	12
☼ Aplicaciones Clínicas	14
☼ Eficacia	15
☼ Seguridad	22
☼ Hipergastrinemia	25
☼ Hipersecreción ácida de rebote.....	25
☼ Alteración de absorción de vitamina B ₁₂	26
☼ Alteración de absorción de hierro.....	26
☼ Comentarios.....	27



Levopantoprazol

Antecedentes históricos

Hasta principios del siglo XIX, la naturaleza y el contenido del jugo gástrico eran poco conocidos. John Hunter, considerado por muchos como el padre de la cirugía británica, declaró en 1786: “No debería inclinarme a suponer que haya ningún ácido en el jugo gástrico como componente o parte esencial de él”. Por lo tanto, incluso entre los médicos más eminentes de la época hubo confusión en cuanto a la naturaleza del jugo gástrico y si contenía o no ácido. Posteriormente se aceptó que el jugo gástrico contenía un ácido, aunque su identidad seguía siendo un tema controversial. Hubo quienes sostenían que esta sustancia era ácido láctico, fosfórico o clorhídrico. Finalmente, William Prout (Fig. 1), un notable químico, físico y teólogo inglés, en 1823 resolvió el tema demostrando de manera concluyente que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico, y que los jugos gástricos podían separarse del ácido por medio de destilación.¹

Al mismo tiempo que se resolvía la identidad de la forma del ácido en el jugo gástrico, William Beaumont realizaba una importante serie de experimentos. En 1822, un civil recibió un disparo accidental en la parte superior del abdomen y fue llevado con Beaumont para recibir atención médica. El paciente sobrevivió a la lesión, pero tuvo como secuela una fístula gástrica crónica, que le dio a Beaumont la oportunidad de realizar una serie de experimentos para analizar los mecanismos de control fisiológico subyacentes a la secreción de ácido gástrico.¹

La identificación del receptor de histamina-2 (H₂) a principios de los años 70 por James Black (farmacólogo británico), revolucionó el tratamiento de los trastornos relacionados con el ácido. En lugar de reposo prolongado en cama con dietas de leche y pescado, o una intervención quirúrgica, se recomendó entonces un solo fármaco por vía oral (cimetidina) que parecía curar la mayoría de los trastornos relacionados con el ácido. A principios de los ochenta se dispuso entonces de opciones supresoras de ácido más potentes como resultado del descubrimiento del papel crítico de la bomba de protones (también conocida como H⁺/K⁺ ATPasa) sobre la secreción de iones de hidrógeno, lo que llevó al desarrollo de inhibidores de la bomba de protones (**IBP**).¹ La primera descripción experimental en la rana mugidora de la bomba de protones o H⁺/K⁺ ATPasa, realizada por Gansejl y Forte, fue base del desarrollo para los inhibidores de la bomba de protones, que se inició experimentalmente con el timoprazol (1975), hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico. Posteriormente, la clase de **IBP** se enriqueció con otros notables representantes, como el pantoprazol, del cual se derivó posteriormente la forma quirálica: el **levopantoprazol**.²

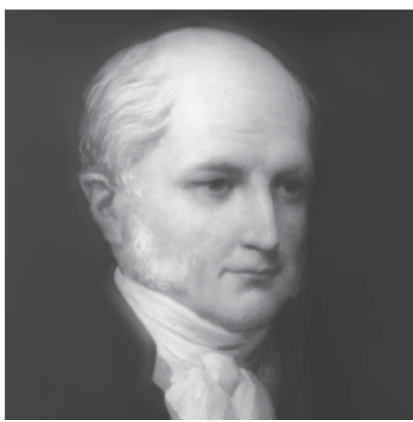


Fig. 1 William Prout (1785-1850)¹

Los últimos 100 años ha aparecido una gran cantidad de información con respecto al control de la secreción de ácido. Muchos de los factores involucrados en el control de la secreción de ácido actúan a través de receptores en la célula tipo enterocromafina para causar la liberación de histamina. Estos efectos pueden ser bloqueados por la administración de antagonistas

del receptor H₂. Sin embargo, varios de estos mismos factores también pueden influir directamente en la célula parietal a través de medios independientes del receptor H₂. Los **IBP** pueden evitar la secreción de ácido inducida por este mecanismo, ya que inhiben la vía común final, es decir, la bomba de protones.¹

Farmacología

Farmacodinamia

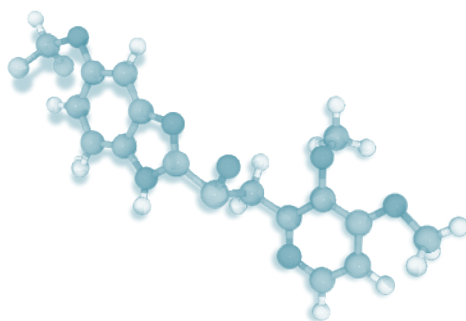


Fig. 2
Imagen molecular
de pantoprazol

El pantoprazol se une a la H⁺/K⁺ ATPasa de intercambio (bomba de protones) en las células parietales gástricas, lo que produce un bloqueo de la secreción de ácido.³

El mecanismo de acción del pantoprazol y en general de los IBP, consiste en la inactivación irreversible de la H⁺/K⁺ ATPasa gástrica, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico. Los IBP son bases débiles (pKa 5.4) y son permeables a la membrana plasmática en su forma no ionizada (no protonada) y relativamente impermeable en la forma ionizada (protonada). Por consiguiente, tienden a acumularse en medios ácidos con un pH <4. Debe recordarse que el pKa de una molécula evidencia la capacidad de los compuestos de aceptar o donar un protón; cuando una molécula se encuentra en un ambiente con un pH igual a su pKa, el 50% están ionizados y el otro no. En la sangre (pH: 7.4), los IPB están mayoritariamente en su forma no ionizada, lo cual facilita su paso y distribución en el organismo.²

El mecanismo de acción de pantoprazol como IBP, consiste en la inactivación irreversible de la H⁺/K⁺ ATPasa gástrica, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico.

Por el contrario, cuando ingresan al canalículo secretor de la célula parietal (pH <1) el 99.9% de los IBP se ionizan y en este estado se vuelven impermeables a la membrana celular, por lo tanto no pueden salir y quedan atrapados en dicho lugar. Los IBP en un ambiente ácido se comportan como una profármaco, es decir, se activan bajo la forma de una sulfenamida o ácido sulfónico, que a su vez se une a la bomba de protones mediante un enlace covalente de disulfuro en los residuos de cisteína en la zona luminal expuesta de la bomba de protones, más específicamente, en la subunidad alfa de esta enzima, inactivándola. Todos los IBP se unen a la cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones, y adicionalmente pantoprazol también se une a la cisteína 822.²

Farmacocinética

La unión covalente e irreversible de los **IBP** a la H⁺/K⁺ ATPasa gástrica hace que la duración de la acción (inhibición de la secreción ácida gástrica), sea de 48 horas; debe tenerse en cuenta que la vida media de los **IBP** es en promedio aproximadamente 60 minutos, y pantoprazol está en este rango. Durante su vida media relativamente corta, puede inhibir hasta un 70% de bomba de protones gástrica. Requiere 2 a 3 días en llegar a un estado estable, es decir, una inhibición de la secreción ácida gástrica. Para explicar toda la farmacocinética de los **IBP**, es necesario tomar en cuenta la vida media de la bomba de protones gástrica, porque con ello se determina su tasa de recambio, por consiguiente, la duración del efecto del medicamento.²

La administración de pantoprazol antes de dormir no redundará en una inhibición de la recidiva nocturna de la acidez, que se define como una caída en el pH gástrico por debajo de 4 durante al menos una hora entre las 10:00 pm y las 6:00 am., ya que es factible que el fármaco haya desaparecido cuando esto ocurra. Al administrar pantoprazol una vez al día, 30 a 60 minutos antes del desayuno (cuando cerca

Al administrar pantoprazol una vez al día, 30 a 60 minutos antes del desayuno (cuando cerca del 70% de las bombas de protones están activas) se logra inhibir cerca del 66% de la producción de máxima de ácido.

del 70% de las bombas de protones están activas) se logra inhibir cerca del 66% de la producción de máxima de ácido, cuando se llega a un estado estable de inhibición. Para optimizar la inhibición de producción máxima de ácido, se han estudiado dos estrategias: aumentar la frecuencia de administración (antes del desayuno y la cena), lo cual puede inhibir aún

más la producción máxima de ácido hasta en 80%; o bien aumentar la dosis única diaria, lo cual ha mostrado tener poco efecto por encima de la dosis óptima.²

Todos los **IBP** poseen un rápido metabolismo hepático (excepto tenatoprazol), mediante las enzimas CYP (por lo general el CYP2C19 y 3A4). El factor principal que determina la magnitud del metabolismo hepático de cada uno de los **IBP** depende del

fenotipo metabolizador del individuo. Se han identificado 3 tipos de principales de fenotipos: metabolizadores rápidos (homEM), lentos (PM) y portadores de un tipo salvaje y un alelo mutante (hetEM). Los metabolizadores lentos representan aproximadamente el 3% de los caucásicos y afroamericanos, y el 15% a 20% de los asiáticos. Los pacientes con trastornos hepáticos muestran un incremento de hasta 7 veces en el área bajo la curva de los **IBP** y aumento en la vida media del fármaco.²

Los datos farmacocinéticos del pantoprazol son los siguientes:

ABSORCIÓN

Biodisponibilidad: 77% (vía oral; ni los alimentos ni los antiácidos alteran su biodisponibilidad)

Inicio (vía oral, en úlcera péptica): 24 h (respuesta inicial)

Duración (vía oral, en estado estable): 7 días (en úlcera péptica) Tiempo de plasma máximo: 2.8 h (vía oral); al final de la infusión (IV).³

DISTRIBUCIÓN

Unión a proteínas: 98%

Vd: 11-24 L.³

METABOLISMO

Es metabolizado extensivamente por la enzima hepática P450

CYP2C19; segunda vía a través del CYP3A4.

Los metabolizadores lentos (3% de los caucásicos y afroamericanos) son deficientes en el sistema enzimático CYP2C19; la concentración plasmática puede aumentar en 5 veces o más en comparación con la que se encuentra en personas que tienen la enzima.

Metabolitos: conjugado de sulfato de desmetilpantoprazol (actividad desconocida).³

ELIMINACIÓN

Vida media: 1 hora; aumenta a 3.5-10 h con deficiencia de CYP2C19

Dializable: no

Depuración renal: 0.1 L/h/kg

Depuración total del organismo: 7.6-14 L/h

Excreción: por orina (71%); y heces (18%).

Levopantoprazol como fármaco quiral

La quiralidad es el fenómeno que se describe cuando un objeto no puede ser sobrepuesto con su imagen especular. Es ubicuo, visto desde las moléculas básicas de aminoácidos, carbohidratos y lípidos que forman el cuerpo humano y otras formas de vida. Las dos formas de una molécula quiral se denominan enantiómeros o isómeros

o estereoisómeros. Ambas moléculas de un par de enantiómeros tienen la misma composición química y se representan de manera similar en la estructura bidimensional, pero su quiralidad puede causar diferencias significativas en su interacción molecular a nivel del receptor, lo que puede resultar en una marcada diferencia en la acción del fármaco. Los isómeros individuales presentan variaciones en las propiedades PK, PD, y diferencias en cuanto a perfiles de seguridad y toxicidad, y pueden probar ser superiores a sus contrapartes racémicas, como ha sido demostrado con el desarrollo del S-pantoprazol

Los isómeros individuales presentan variaciones en las propiedades PK, PD, y diferencias en cuanto a perfiles de seguridad y toxicidad, y pueden probar ser superiores a sus contrapartes racémicas, como ha sido demostrado con el desarrollo del S-pantoprazol

o estereoisómeros. Ambas moléculas de un par de enantiómeros tienen la misma composición química y se representan de manera similar en la estructura bidimensional, pero su quiralidad puede causar diferencias significativas en su interacción molecular a nivel del receptor, lo que puede resultar en una marcada diferencia en la acción del fármaco. Los isómeros individuales presentan variaciones en las propiedades PK, PD, y diferencias en cuanto a perfiles de seguridad y toxicidad, y pueden probar ser superiores a sus contrapartes racémicas, como ha sido demostrado con el desarrollo del S-pantoprazol (**levopantoprazol**).⁴

El pantoprazol es metabolizado por las enzimas del citocromo hepático P450 (CYP2C19 y CYP3A4). El R-pantoprazol es el sustrato favorecido en las enzimas CYP2C19; por lo tanto, el metabolismo del R-pantoprazol se ve afectado en forma adversa en los metabolizadores deficientes que carecen de la enzima CYP2C19. En metabolizadores extensos la relación R:S tiende a incrementarse a una cifra mayor de 7 en el periodo post-dosis, lo que indica que el metabolismo del isómero R se ha ralentizado. Esto sugiere que el metabolismo del isómero R es altamente dependiente del CYP2C19 y varía en la población según el fenotipo CYP2C19 que puede resultar en los no respondedores al tratamiento. Esta diferencia en la expresión del CYP2C19 afecta a un porcentaje importante de personas, quienes no se pueden beneficiar con la dosis habitual del pantoprazol racémico.⁴

El metabolismo del S-pantoprazol (**levopantoprazol**), el cual no se ve afectado por la expresión fenotípica de CYP2C19, puede permitir

concentraciones plasmáticas uniformes del fármaco, con lo cual ofrece beneficios terapéuticos a los no respondedores. El isómero S de pantoprazol (**levopantoprazol**) fue diseñado para inhibir de mejor forma las lesiones relacionadas con la hiperacidez gástrica, debido a su inhibición mayor de la secreción ácida.⁴

Para determinar el papel del citocromo P450 (CYP) 2C19 sobre el metabolismo estereoselectivo del pantoprazol, Tanaka et al. analizaron la disposición farmacocinética de (+) y (-) pantoprazol en 7 metabolizadores extensivos y 7 metabolizadores deficientes de S-mefenitoína. Todas las personas recibieron una dosis oral de 40 mg de pantoprazol racémico como formulación recubierta. En los metabolizadores extensivos, la depuración promedio de (-) - pantoprazol fue sólo ligeramente más baja que el de (+) - pantoprazol y no se observaron diferencias significativas en los otros parámetros farmacocinéticos entre (+) - y (-) - pantoprazol. Las relaciones medias (+) / (-) para la concentración máxima, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 hasta el infinito y la vida media de eliminación fueron de 0.94, 0.82 y 0.90, respectivamente. En contraste, en los metabolizadores deficientes, los valores de eliminación de ambos enantiómeros fueron significativamente más bajos que los de los metabolizadores extensos, y se observó una diferencia significativa en la farmacocinética entre (+) - y (-) - pantoprazol. La vida media promedio de eliminación para (+) - pantoprazol fue 3.55 veces más larga que la de (-) - pantoprazol, y la concentración máxima media y el área bajo la curva de concentración de plasma en el tiempo de 0 a infinito para (+) - pantoprazol fueron 1.31 y 3.59 veces mayores, respectivamente, que los de (-) - pantoprazol. Los resultados de este estudio indican que el metabolismo estereoselectivo de pantoprazol depende de la S-mefenitoína 4'-hidroxilasa (CYP2C19). El metabolismo del (+) - pantoprazol se deterioró en mayor medida que el (-) - pantoprazol en los metabolizadores deficientes.⁵

El isómero S de pantoprazol fue diseñado para inhibir de mejor forma las lesiones relacionadas con la hiperacidez gástrica, debido a su inhibición mayor de la secreción ácida.

En resumen, pantoprazol, como **IBP** selectivo y de acción prolongada, es un sulfóxido quiral que se usa clínicamente como una mezcla racémica de S-pantoprazol y R (+) pantoprazol. La farmacocinética

S-pantoprazol (levopantoprazol) es más potente (1.5 a 1.9 veces) y eficaz (3 a 4 veces) que el racemato para inhibir las lesiones gástricas

20 mg de S-pantoprazol sería al menos equivalente en eficacia a 40 mg de pantoprazol racémico

de los isómeros R y S del pantoprazol varía ampliamente en metabolizadores extensivos y deficientes. El uso de un solo isómero evita esta variación y ofrece una farmacocinética predecible. Los estudios en animales han demostrado que el S-pantoprazol (**levopantoprazol**) es más potente (1.5 a 1.9 veces) y eficaz (3 a 4 veces) que el racemato para inhibir las lesiones gástricas en diferentes modelos pre-clínicos, lo que sugiere que en pacientes humanos 20 mg de S-pantoprazol sería al menos equivalente en eficacia a 40 mg de pantoprazol racémico.⁶

El uso clínico de mezclas racémicas ha sido la práctica aceptada desde hace muchos años. Esto se debió en parte a una temprana ignorancia general sobre el papel de la quiralidad en la farmacología y más tarde por el gasto requerido para separar los estereoisómeros a gran escala. Con el aumento del conocimiento sobre las ventajas de la estereoselectividad, se han desarrollado mejores métodos para simplificar la separación y preparación de los estereoisómeros. Esto ha coincidido con las opiniones de diversas autoridades reguladoras, como la FDA, que han fomentado el desarrollo de isómeros individuales. Algunos de los interruptores quirales más recientes, como el S-pantoprazol (**levopantoprazol**) han proporcionado alternativas más seguras y/o más eficaces que los racematos existentes. La puesta en práctica de la quiralidad para el desarrollo de moléculas más seguras ha dado resultados exitosos. Se espera que muchos más interruptores quirales reemplacen a los racematos con opciones más seguras, haciendo que el tratamiento medicamentoso sea más eficaz y más seguro.⁷

Aplicaciones clínicas

Levopantoprazol está indicado para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (**ERGE**) y enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico (como la enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico

[pirosis, dolor al deglutir asociado a regurgitación], prevención de recaídas de esofagitis por reflujo y terapia de mantenimiento de largo plazo, **ERGE** nocturno, manifestaciones extraesofágicas de **ERGE**, hernia hiatal, lesiones refractarias a tratamiento con antagonistas H₂, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica asociada al *Helicobacter pylori* que requieren de la erradicación de esta bacteria [con tratamiento adicional con antibióticos], control del síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis erosiva, gastritis medicamentosa [por AINE], duodenitis aguda y/o crónica, dispepsia funcional y como profilaxis en broncoaspiración ácida [síndrome de Mendelson]).⁸

Eficacia

Un estudio realizado por García-García et al. anotó primero que el pantoprazol es un sulfóxido quiral que se usa clínicamente como una mezcla racémica de (+) R-pantoprazol y S-pantoprazol (**levopantoprazol**). Los estudios en animales –indicaron- han informado que el S-pantoprazol es (3 a 4 veces) más potente (1.5 a 1.9 veces) y eficaz que su forma racémica para inhibir las lesiones gástricas. Por ello decidieron evaluar si la administración de 20 mg de **levopantoprazol** era equivalente o mejor que 40 mg de pantoprazol racémico para la supresión del ácido intragástrico, la variable fisiológica más importante relacionada con la curación esofágica y la mejoría de los síntomas en pacientes con **ERGE** erosiva. Para ello incluyeron voluntarios con **ERGE** erosiva según la clasificación LA (grados A o B). En el día 1 del estudio, todos los sujetos se sometieron a pHmetría con impedancia, con un sensor intragástrico a 10 cm de la unión esofagogástrica (EGJ) y otros 5 cm de la EGJ. El día 2, temprano en la mañana y antes de la administración de un desayuno estandarizado, los pacientes fueron asignados al azar para recibir 20 mg de **levopantoprazol** (S-panto) o 40 mg de pantoprazol sódico (R-Panto). Posteriormente a la administración, se realizó un seguimiento de 5 minutos durante 120 minutos. Después se les dio el desayuno y se continuó el monitoreo durante una hora más. Al final de esto, se retiró el medidor de pH y los sujetos tomaron la medicación durante 7 días. Se aplicaron cuestionarios de síntomas (**ERGE-Q** y escala de Likert). Al final de este periodo e incluso con el tratamiento, se realizó una segunda medición de pH siguiendo el mismo protocolo descrito al

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con 20 mg de S-pantoprazol logró una mejoría sobre la pirosis, la regurgitación ácida y el meteorismo en comparación con los pacientes tratados con 40 mg de pantoprazol racémico

principio. Se realizaron comparaciones entre los parámetros fisiológicos (% de pH intragástrico >4, % de pH esofágico >4 y DeMeester) antes y después de cada tratamiento y entre los grupos. Al final se incluyeron veinticinco pacientes, 13 en el grupo con **levopantoprazol** (7 varones) y 12 en el grupo R-Panto (6 mujeres). El pH intragástrico al inicio del estudio y de 5 a 35 minutos después del fármaco fue similar entre ambos medicamentos. Sin embargo, después de 40 minutos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el

grupo con **levopantoprazol** ($p < 0.05$). El **levopantoprazol** aumentó más rápidamente el pH intragástrico en comparación con R-Panto. Después de la ingesta de alimentos, el pH intragástrico fue similar en ambos grupos ($p > 0.05$). Respecto a los síntomas, los pacientes que tomaron **levopantoprazol** tuvieron una mejoría sintomática mayor para la acidez estomacal en los días 2 y 3. Los parámetros fisiológicos cada 5 minutos después de 7 días de tratamiento y control de los síntomas fueron similares en ambos grupos ($p > 0.05$). El estudio concluyó que **levopantoprazol** induce una supresión de ácido intragástrico más rápida en comparación con R-Panto. La mejoría clínica fue evidente entre los días 2 y 3.⁹

Otro estudio similar, llevado a cabo por un grupo de investigadores de India, evaluó la seguridad y eficacia de 20 mg de S-pantoprazol (**levopantoprazol**) para el tratamiento de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico (**ERGE**) y/o úlcera péptica [(úlceras gástrica (UG)/úlceras duodenal (UD)]. Se trató de un estudio clínico prospectivo, no comparativo, abierto, con 224 pacientes de uno u otro género, con GERD/UG/UD. A los pacientes se les prescribió una tableta de 20 mg de **levopantoprazol** una vez al día, durante 28 días, durante los cuales se evaluó la reducción desde valores iniciales (día 0) de los síntomas totales (pirosis, regurgitación ácida, distensión abdominal, náusea, disfagia, dolor epigástrico, dolor antes/después de las comidas, dolor nocturno) en el día 14 y el día 28, así como la aparición de cualquier efecto adverso. Encontraron que la puntuación total de los síntomas (media \pm SEM) se redujo de 22 ± 0.75 en el día 0 a 6.3 ± 0.4 para el día 14 ($p < 0.001$), con una reducción adicional

de 2.5 ± 0.27 ($p < 0.001$) al continuar el tratamiento hasta los 28 días. El porcentaje de pacientes que lograron una mejoría en los síntomas de pirosis, regurgitación ácida, distensión abdominal, náusea, disfagia, dolor pre y posprandial, dolor epigástrico y dolor nocturno fue de 88.3, 80.6, 81.4, 85.1, 81.8, 90.7, 87.7, 83.3, 83.3 y 93.8 en el día 14, y 99.5, 97.2, 92.9, 95.2, 94.9, 97.7, 95.9, 96.3 y 98 en el día 28 del tratamiento. También hubo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en la puntuación total de los síntomas en 22 pacientes con **ERGE** nocturna predominante. Ninguno de los pacientes informó ningún efecto adverso relacionado con el fármaco durante el curso del tratamiento. **levopantoprazol** fue bien tolerado por todos los pacientes. El grupo de estudio concluyó que 20 mg de **levopantoprazol** resultó ser eficaz, seguro y bien tolerado, y mejoró los síntomas de pirosis, regurgitación ácida, distensión abdominal, náusea, disfagia y dolor (epigástrico, nocturno, pre y posprandial) en pacientes con **ERGE** (con o sin síntomas nocturnos predominantes) y en pacientes con úlcera péptica (UG/UD).¹⁰

Estos autores, en sus consideraciones finales, comentaron además un ensayo clínico comparativo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos ($n = 369$) con 20 mg de **levopantoprazol** (S-pantoprazol) frente a 40 mg de pantoprazol en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico (**ERGE**). En este trabajo se encontró que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes que mostraron mejoría en la regurgitación ácida y la distensión abdominal en los días 14 y 28 del tratamiento, y en la pirosis en el día 28, con una mayor proporción en el grupo tratado con **levopantoprazol** en comparación con el grupo tratado con pantoprazol racémico. Las reducciones de riesgo absoluto para la acidez estomacal/regurgitación ácida/distensión abdominal fueron aproximadamente del 15% en el día 14 y del 10% en el día 28. Las reducciones del riesgo relativo fueron del 26% en el día 14 y del 15% en el día 28. Este estudio mostró una reducción significativa ($p < 0.001$) en el porcentaje total de los síntomas (pirosis, regurgitación ácida, distensión abdominal, náusea, disfagia, dolor epigástrico, dolor preprandial, dolor posprandial y dolor nocturno), con un porcentaje

La mejoría más notable se observó en los primeros 7 días después del inicio del tratamiento. Sin embargo, los síntomas continuaron mejorando durante las 4 semanas del estudio.

total (promedio) de pacientes que mostraron mejoría en los síntomas, siendo de 85.8 y 96.4 en el día 14 y el día 28, respectivamente. Ninguno de los pacientes informó ningún evento adverso relacionado con el fármaco. El trabajo incluyó pacientes con síntomas nocturnos predominantes, enfermos que habían cambiado de otros medicamentos (IBP, ARH₂, procinéticos, antiácidos) y pacientes con riesgo de daño en la mucosa gástrica (por ejemplo, uso de AINE, fumadores, alcohólicos, bebedores de café). El **levopantoprazol** fue eficaz y seguro en todas estas poblaciones de pacientes. Estos datos, junto con otros estudios sobre **levopantoprazol**, confirmaron que este fármaco es el componente más activo del pantoprazol racémico y que puede ser administrado incluso a la mitad de la dosis del racemato para lograr una mejor eficacia en el tratamiento de la **ERGE**, úlcera gástrica o úlcera duodenal.¹⁰

Uno de los estudios realizados por Pai et al., comparó la eficacia de **levopantoprazol** (20 mg por día) frente a pantoprazol racémico (40 mg una vez al día) para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (**ERGE**). Para ello realizaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 369 pacientes de uno u otro género, que padecían **ERGE**. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir una tableta (20 mg) de **levopantoprazol** una vez al día (grupo de prueba) o 40 mg de pantoprazol racémico una vez al día (grupo de referencia) durante 28 días. Los pacientes fueron valorados en cuanto a la reducción desde valores iniciales en el día 0, mediante puntuación de síntomas de **ERGE** en el día 14 y 28, así como la aparición de cualquier efecto adverso durante el curso de la terapia. Se realizó endoscopia gastrointestinal (GI) en 54 pacientes inscritos en uno de los centros del estudio al inicio y en el día 28.⁶

En este estudio realizado en México, los autores concluyeron que pantoprazol mejoró significativamente los síntomas esofágicos y extraesofágicos en pacientes con ERGE

El estudio encontró una reducción significativa en las puntuaciones (media y mediana) para la pirosis ($P < 0.0001$), regurgitación ácida ($P < 0.0001$), meteorismo ($P < 0.0001$), náusea ($P < 0.0001$) y disfagia ($P < 0.001$) que se logró en ambos grupos el día 14, con una reducción adicional al continuar la terapia hasta el día 28. Hubo una diferencia estadísticamente

significativa en la proporción de pacientes que mostraron mejoría en la regurgitación ácida y el meteorismo en los días 14 y 28 ($P = 0.004$ para la regurgitación ácida; $P = 0.03$ para el meteorismo) y pirosis en el día 28 ($P = 0.01$) entre los dos grupos, con una proporción mayor en el grupo de prueba que en el grupo de referencia. Las reducciones de riesgo absoluto para la acidez estomacal/regurgitación ácida/distensión abdominal fueron aproximadamente del 15% en el día 14 y del 10% en el día 28. Las reducciones del riesgo relativo fueron del 26%-33% en el día 14 y del 15% en el día 28. La endoscopia GI no mostró diferencias significativas en la curación de la esofagitis ($P = 1$) y las erosiones gástricas ($P = 0.27$) entre los dos grupos.⁶

Los resultados del trabajo indicaron que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con 20 mg de levopantoprazol logró una mejoría sobre la pirosis, la regurgitación ácida y el meteorismo en comparación con los pacientes tratados con 40 mg de pantoprazol racémico. Esto confirma que levopantoprazol es el componente más activo del pantoprazol racémico y que puede usarse incluso a la mitad de la dosis del racemato para lograr una mejor eficacia en el tratamiento de la ERGE (Fig. 3).⁶

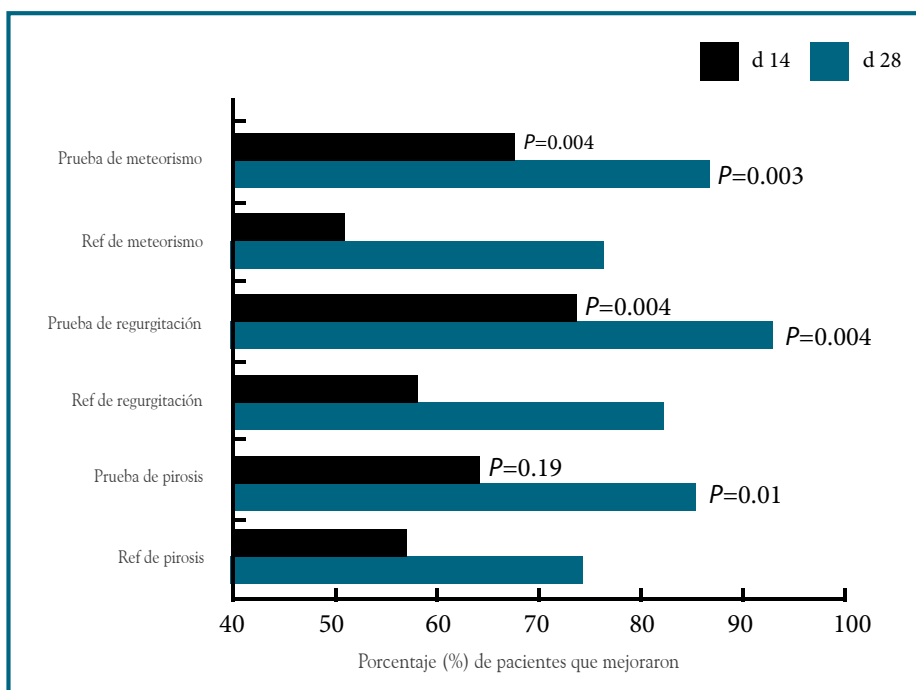


Fig. 3 Porcentaje de pacientes que mostraron mejoría en pirosis, regurgitación ácida y meteorismo en los dos grupos de tratamiento a los días 14 y 28.⁶

Este mismo autor, en una comunicación breve del BMJ, señaló que las comparaciones farmacodinámicas preclínicas de los enantiómeros de pantoprazol han mostrado que levopantoprazol es más potente que el isómero R para inhibir las lesiones relacionadas con el ácido y en las úlceras inducidas por ligadura de píloro y por histamina, tanto en ratas como en cricetos, debido a su intensa inhibición sobre la secreción ácida. Otro estudio, señaló, ha mostrado que **levopantoprazol** fue 1.9 veces más potente que pantoprazol racémico para producir una acción citoprotectora. También hay diferencias farmacocinéticas entre metabolizadores extensos de fármacos **IBP** benzimidazoles. La frecuencia de genotipo de metabolizadores deficientes de CYP2C19 se ha encontrado en 12.6% en el sur de la India y en 11% al norte del país. El R-pantoprazol es más dependiente de CYP2C19 para su metabolismo, mientras que **levopantoprazol** es metabolizado por CYP3A4, CYP2C19 y sulfotransferasas. Por tanto, en metabolizadores deficientes en quienes falta CYP2C19, el R-pantoprazol se acumula, mientras que el **levopantoprazol** es adecuadamente metabolizado por CYP3A4 y sulfotransferasas. Las concentraciones elevadas del isómero R en los metabolizadores deficientes pueden causar interacciones medicamentosas debido a la competencia con CYP3A4, y varios efectos adversos debidos a la acumulación de los sustratos competidores. Las consecuencias de esta acumulación de R-isómero durante un tratamiento prolongado con R-pantoprazol en metabolizadores deficientes puede ser una hipergastrinemia, hiperplasia de células enterocromatofinas (una alteración potencialmente preneoplásica) y el desarrollo acelerado de gastritis atrófica en pacientes infectados con *H. pylori*. Por ello, en los metabolizadores deficientes el levopantprazol es más seguro que el racemato.¹¹

Jain y Rathi realizaron un estudio de vigilancia posterior a la comercialización realizado para evaluar la seguridad y eficacia de los comprimidos de 20 mg de **levopantoprazol** en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (**ERGE**) y/o úlceras pépticas. Este fue un estudio abierto, no comparativo, de vigilancia posterior a la comercialización realizado en entornos clínicos. En el trabajo se incluyeron pacientes de uno u otro género, mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad ácido péptica.¹²

Para ello analizaron datos de 280 pacientes (169 varones; 111 mujeres) provenientes de 103 centros de India (de todas las regiones). Se observó una reducción significativa en la frecuencia media y la gravedad media de los síntomas experimentados por los pacientes ($p < 0.0001$, prueba de Chi-cuadrada). Una proporción significativa de pacientes experimentó una reducción de $\geq 50\%$ en la frecuencia de los síntomas y la intensidad de la pirosis, regurgitación, distensión abdominal, náusea, dolor epigástrico, dolor abdominal preprandial y dolor abdominal posprandial ($p < 0.0001$). La administración del **levopantoprazol** fue bien tolerada y ningún paciente interrumpió el tratamiento por eventos adversos. Al final del estudio, y comentando otro trabajo realizado con R-pantoprazol, los autores concluyeron que en vista de sus resultados y los de otros estudios similares, es evidente que **levopantoprazol** es un **IBP** eficaz para el tratamiento de pacientes con **ERGE** y/o úlceras pépticas. Además, dado que **levopantoprazol** presenta una farmacocinética constante independientemente del estado del metabolizador metabólico, y proporciona una mejor eficacia con igual tolerancia en comparación con el racemato, resulta deseable usar **levopantoprazol** en lugar del racemato para el tratamiento de pacientes con **ERGE** y/o úlceras pépticas. Señalaron que **levopantoprazol**, con la mitad de la dosis del racemato, es un **IBP** eficaz, seguro y bien tolerado, y puede usarse como un **IBP** inicial.¹²

Por otro lado, el efecto que puede tener un tratamiento eficaz para **ERGE** en pacientes que además coexisten con otras patologías, permite mejorar en gran forma la calidad de vida. Así lo demostró un estudio realizado por dos Santos et al., en el cual determinaron el efecto que tiene el tratamiento de la **ERGE** en el manejo clínico, así como la función respiratoria, de los pacientes con asma, valorando las características clínicas de este grupo de pacientes. Para ello incluyeron pacientes con asma y **ERGE** concomitante, documentados con un método de pH de 24 horas, mediante cuestionarios de calidad de vida y cuestionarios relacionados con los síntomas respiratorios y digestivos. Además, también se realizaron manometría esofágica, espirometría y determinación del flujo espiratorio máximo, antes y después del

Se determinó entonces que, además de la eficacia demostrada para el manejo de síntomas de reflujo en pacientes con **ERGE**, el medicamento también resultó ser bien tolerado y seguro

estudio. Cuarenta y nueve individuos que fueron diagnosticados con **ERGE** por medio de una medición de pH esofágico de 24 horas fueron seleccionados y participaron en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó la administración de 40 mg/día de pantoprazol durante 12 semanas consecutivas.¹³

Los autores informaron que 44 individuos completaron el estudio (n = 22 por grupo). Hubo una mejoría significativa en las puntuaciones para los síntomas respiratorios y la calidad de vida sólo en el grupo que recibió pantoprazol (p = 0.01 y p = 0.001, respectivamente). Ningún parámetro de función respiratoria cambió en ninguno de los grupos. Concluyeron que el tratamiento eficaz de la **ERGE** mejoró la calidad de vida de estos pacientes y sus síntomas del asma disminuyeron significativamente en el grupo que recibió la medicación. No registraron cambios en los parámetros de función pulmonar.¹³

Seguridad

Jain y Rathi llevaron a cabo un estudio abierto, no comparativo, para evaluar la eficacia y la seguridad del **levopantoprazol** para el tratamiento de pacientes con úlceras pépticas y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico moderado a grave (**ERGE**), en un contexto clínico. Se incluyeron varones o mujeres no embarazadas de al menos 18 años de edad que presentaban síntomas clínicos agudos (es decir, dolor, acidez estomacal, regurgitación, náusea y vómito) que sugerían **ERGE** moderada a grave y/o úlceras pépticas graves que requirieran el uso de inhibidores de bomba de protones (**IBP**) o pacientes con esofagitis endoscópica (grado II-III) y/o úlceras pépticas graves (confirmadas por endoscopia como úlcera/erosión/exudación/sangrado visibles en cualquier forma), después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y después de obtener su consentimiento informado por escrito. Al inicio del estudio se realizaron: endoscopia digestiva alta, recuento total y diferencial de leucocitos, recuento de plaquetas, urea en sangre, hemoglobina y un examen de heces. A cada paciente inscrito se le administró **levopantoprazol** durante 3 días. Se utilizó la escala analógica visual (VAS) (0-100) para evaluar la

gravedad de los síntomas. Un total de 50 pacientes (M: F: 35: 15, edad (media \pm DE): 44 ± 16 años) se inscribieron y todos completaron el estudio. Los pacientes recibieron 20 mg de **levopantoprazol** una vez al día durante tres días. Hubo una mejoría significativa ($P < 0.001$, prueba de T) en los síntomas de acidez estomacal, regurgitación, dolor, náusea y vómito después de tres días de tratamiento. Todos (100%) los pacientes mostraron $>50\%$ de alivio de su acidez estomacal y regurgitación, y el 94% manifestó $>50\%$ de alivio del dolor después de tres días de tratamiento con S-pantoprazol 20 mg. El medicamento también fue bien tolerado. Dolor de cabeza, estreñimiento, flatulencia y diarrea se observaron en 5, 3, 6 y 9 pacientes, respectivamente. Sin embargo, estos fueron de naturaleza leve y no fueron atribuibles al tratamiento en opinión de los investigadores. Por lo tanto, se concluyó que S-pantoprazol, con la mitad de la dosis del racemato, es una opción **IBP** eficaz y segura para pacientes con úlcera péptica y/o **ERGE** moderada a grave.¹⁴

Remes-Troche et al. llevaron a cabo un estudio en el que analizaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de pantoprazol para el tratamiento de los síntomas de reflujo en pacientes con **ERGE**. Para ello diseñaron un estudio de fase IV, abierto, prospectivo, multicéntrico. A los pacientes incluidos se les prescribió pantoprazol por vía oral una vez al día durante 28 ± 2 días. Todos los pacientes tenían antecedentes de acidez estomacal persistente o recurrente y/o regurgitación ácida durante al menos 3 meses. Para el análisis se consideraron los datos de eficacia y tolerabilidad obtenidos de los pacientes que completaron un mínimo de 4 semanas de tratamiento con pantoprazol.¹⁰

Se midió la tasa de respuesta al tratamiento después de 4 semanas comparando la evaluación de los síntomas (escala de Likert de 4 puntos) y las puntuaciones del *ReQuest* al final del tratamiento con las puntuaciones iniciales.¹⁵

Un efecto adverso se definió como cualquier evento indeseable que se presentara en un paciente, independientemente de si se consideraba que estaba relacionado causalmente con el tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso podría ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un dato anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad relacionada temporalmente con el uso del medicamento. Entre los datos de laboratorio, se realizaron pruebas de función

hepática, glucosa y creatinina, de acuerdo con los criterios médicos. Los datos de eventos adversos se recopilaron a lo largo del estudio y hasta 30 días después de la última dosis. Al final del estudio se suspendió la medicación y se evaluaron todos los eventos adversos, incluidos síntomas, signos o enfermedades. La información registrada sobre los eventos adversos que ocurrieron durante el periodo de prueba incluyó su naturaleza, ya fuera grave o no, su intensidad, el tratamiento dado, el resultado y una opinión sobre la relación causal con la medicación del estudio.¹⁵

La incidencia (%) de eventos adversos se calculó y analizó de acuerdo con las pautas para el análisis estadístico emitidas por el Departamento

La eficacia de los IBP puede ser similar, pantoprazol posee algunas cualidades distintivas que pueden hacerlo considerar una mejor opción en este grupo terapéutico.

de Seguridad de Medicamentos en México (COFEPRIS, México). También se tabuló la gravedad del evento adverso y su relación causal con el tratamiento. Además, se registró en detalle la información sobre las reacciones adversas, definidas como eventos adversos que se consideraron relacionados causalmente con el uso del fármaco del estudio.¹⁵

Toda la población incluida en el estudio se consideró para el análisis de seguridad ya que todos ellos habían tomado al menos una dosis del medicamento estudiado. El número de pacientes que experimentaron algún evento adverso durante el estudio fue de 175/5,027 (3.48%) pacientes. Los eventos adversos más comunes fueron diarrea (0.57%, n = 29), náusea (0.51%, n = 26), mareo (0.33%, n = 17), cefalea (0.31%, n = 16) y estreñimiento (0.21%, n = 11). Se registraron 232 eventos que se clasificaron en cuatro categorías: no relacionados con el tratamiento (n = 106), poco probables relacionados con el tratamiento (n = 34), probablemente relacionados con el tratamiento (n = 72) y definitivamente relacionados con el tratamiento (n = 20). El criterio clínico del médico fue el factor más importante para la clasificación de los pacientes. Para efectos del informe del estudio, sólo se describieron los eventos adversos y los pacientes con una relación probable y definitiva. A partir de la evaluación de la relación causal definitiva y probable, sólo 70 de los 5,027 pacientes (1.39%) experimentaron 92

eventos relacionados causalmente con la medicación del estudio. Los efectos adversos relacionados más frecuentes fueron diarrea (0.27%, n = 14), náusea (0.18%, n = 10), estreñimiento (0.15%, n = 8), mareo (0.13%, n = 7) y cefalea (0,13%, n = 7).¹⁵

En el estudio de Remes-Troche, se determinó entonces que, además de la eficacia demostrada por pantoprazol para el manejo de síntomas de reflujo en pacientes con **ERGE**, el medicamento también resultó ser bien tolerado y seguro, sin reacciones adversas inesperadas y con un perfil de seguridad similar a los de los datos recabados en estudios preclínicos.¹⁵

En términos generales, a los inhibidores de la bomba de protones se les ha relacionado con algunos efectos adversos que a continuación se detallan:²

Hipergastrinemia

Se ha señalado que la respuesta del organismo a la acción de los **IBP** es mediante un incremento de la gastrina; la hipergastrinemia a su vez puede producir experimentalmente (en ratas) hiperplasia y displasia de células ECL (tipo enterocromafinas), que finalmente pueden evolucionar a un tumor carcinoide. Sin embargo, en humanos la respuesta hipergastrinémica no es intensa y no desarrollan carcinoides gástricos.² Como se señaló antes, en los metabolizadores deficientes que reciben pantoprazol racémico, la acumulación del fármaco puede llevar al desarrollo de esta alteración, lo cual no sucede con la administración de **levopantoprazol**.¹¹

Hipersecreción ácida de rebote

Para prevenir este fenómeno se ha sugerido reducir la duración del tratamiento (2 semanas) y evitar la suspensión brusca del medicamento (mediante reducción paulatina. En pacientes *Helicobacter*-positivos (HP) este fenómeno no se produce, probablemente porque el HP y las citocinas inducidas por el infiltrado inflamatorio inhiben la secreción ácida gástrica.²

Alteración de absorción de vitamina B₁₂

A pesar de la existencia de una base fisiopatológica para que el uso de **IBP** pudiera interferir con la absorción de la vitamina B₁₂, su relevancia clínica aún no ha sido comprobada. Hasta el año 2010, cinco de seis estudios de uso prolongado de **IBP** en pacientes menores de 65 años, no mostraron alteraciones en las concentraciones séricas de vitamina B₁₂; por tanto, no se recomienda la administración sistemática de vitamina B₁₂.²

Alteración de absorción de hierro

Los **IBP** se utilizan en la terapia de la hemocromatosis (enfermedad hereditaria caracterizada por un acúmulo de hierro en el organismo) para reducir la absorción de hierro. Sin embargo, hasta el momento no se ha evidenciado clínicamente que la administración de **IBP** en pacientes sin esa enfermedad altere la absorción de hierro o produzca anemia ferropénica.²

En este contexto, cabe señalar que **levopantoprazol** tiene una buena tolerancia en el paciente y una baja incidencia de efectos adversos, siendo los síntomas principales la diarrea (1.5%), cefalea (1.3%) y mareo (0.7%). Se han informado efectos similares con los otros **IBP**.¹

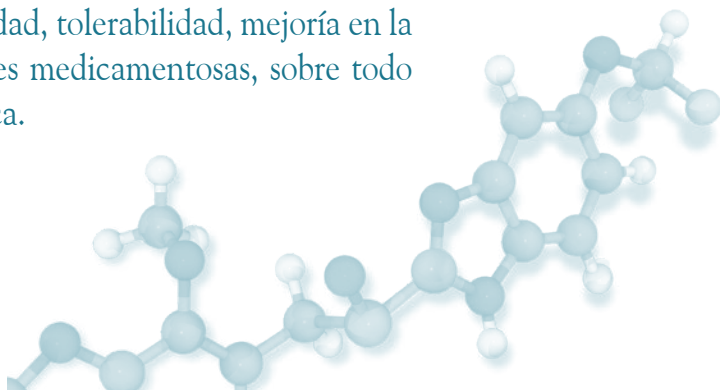
Comentarios

Los **IBP** han venido a cubrir una función muy importante en el tratamiento de los trastornos derivados de reflujo gastroesofágico (**ERGE**) y enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico. Sus indicaciones incluyen una amplia gama de alteraciones derivadas de estos problemas: úlcera duodenal y gástrica, úlcera gástrica inducida por AINE, mantenimiento de la **ERGE**, erradicación de *Helicobacter pylori*, prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes en riesgo y síndrome de Zollinger Ellison, entre otros.¹⁶

Si bien se ha informado que la eficacia de los **IBP** puede ser similar, **levopantoprazol** posee algunas cualidades distintivas que pueden hacerlo considerar una mejor opción en este grupo terapéutico. Una de ellas es que, debido a su quiralidad, requiere una menor dosis para conseguir un efecto terapéutico exitoso, lo que le permite además presentar menos efectos indeseables y una mejor tolerabilidad.⁶

Por otro lado, el incremento del pH gástrico producido por todos los **IBP** puede reducir la absorción de determinados fármacos que requieren un medio ácido para absorberse: ketoconazol, itraconazol, hierro, calcio y vitamina B₁₂ (pacientes con bajas concentraciones pueden requerir administración parenteral). Este mismo mecanismo puede favorecer la absorción de otros fármacos como la digoxina, furosemida, AAS y nifedipino. En este sentido, **levopantoprazol** es el fármaco del que menos interacciones se han descrito, lo que favorece su elección al momento de instaurar un tratamiento gastroprotector.¹⁶

Los estudios hasta ahora realizados con pantoprazol, y en especial con **levopantoprazol**, lo sitúan en un lugar importante entre los **IBP**, tomando en cuenta su eficacia, seguridad, tolerabilidad, mejoría en la calidad de vida y escasas interacciones medicamentosas, sobre todo en comparación con su forma racémica.





Referencias

1. Playford R, Podas T, Modlin I. Pantoprazole, Prout and the proton pump. *Hospital Medicine* 1999;60;(7):500-505

2. Oscanoa TJ. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Gastroenterol Perú* 2011;(31);1:49-55

3. Medscape. Drugs & Diseases. Pantoprazole. Pharmacology. <https://reference.medscape.com/drug/protonix-pantoprazole-342001#10>

4. Pai V, Pai N. Recent Advances in Chirally Pure Proton Pump Inhibitors. *J Indian Med Assoc* 2007;105;(8):469-472

5. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, Ryokawa Y, Ishizaki T. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:108-13.

6. Pai V, Pai N, Thacker H, Shinde J, Mandora V, Erram S. Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racémico pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006;12;(37):6017-6020

7. Patil PA, Kothekar MA. Development of safer molecules through chirality. *Indian J Med Sci* 2006;60;(10):427-437

8. Levopantoprazol sódico (Gamo®) Información para prescribir. Vademécum Actuamed. Laboratorios Sanfer. México. <http://www.medicamentos.com.mx/dochtm/34319.htm>

9. García-García F, Rojas-Loureiro G, Rivera X, Remes JM. Intragastric acid suppression and symptomatic improvement in patients with erosive gastroesophageal reflux disease (gerd). A randomized controlled clinical trial of 20 mgs of S-pantoprazole (levopantoprazole) versus 40 mg of racemic pantoprazole sodium. AGA Abstracts

10. S-Pantoprazole Study Group, India. Results of an Open-label, Prospective, Non-comparative Study to Assess Safety and Efficacy of S-Pantoprazole in Clinical Practice. *Indian Medical Gazette* June 2006.

11. Pai V. Recent Developments. Chiral switch in PPI therapy: S (-) pantoprazole. *BMJ South Asia Edition*. 2006;22;(2):112

12. Jain S, Rathi J. Post-marketing surveillance study to assess S-pantoprazole induced clinical effectiveness (SPICE-Study). *Pharmacologyonline* 2008;(3):152-160

13. dos Santos L, Oliveira e Silva I, Sánchez PG, Lima J, Felicetti JC, Guerreiro Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):119-127

14. Jain S, Rathi J. Efficacy and safety of intravenous s-pantoprazole in the treatment of moderate to severe gastroesophageal reflux disease (gerd) and/or peptic ulcers. *Pharmacologyonline* 2008;(2):733-741

15. Remes-Troche JM, Sobrino-Cossi S, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arámbula M, Orozco-Gamiz A, Tamayo de la Cuesta JL, Mateos G. Efficacy, Safety, and Tolerability of pantoprazole Magnesium in the Treatment of Reflux Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Prospective, Multicenter, Post-Marketing Observational Study. *Clin Drug Investig* 2014;34:83-93

16. Mora Herrera C, Ventura López P. Inhibidores de la bomba de protones: ¿cuál debo usar? *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2007;7;(4):1-6



Gamo[®]
LEVOPANTOPRAZOL



Farmacognosia[®]
LEVOPANTOPRAZOL



Cortesía de:

sanfer

Aviso de publicidad: 193300202C3485