

Efecto sobre el
pH intragástrico de

20 mg Levopantoprazol

versus 40 mg de pantoprazol racémico
durante los primeros 7 días de tratamiento
en pacientes con **enfermedad por reflujo gastroesofágico.**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Remes-Troche JM, García FD, Rojas-Loureiro G, Rivera-Gutiérrez X, Reyes-Huerta J, Amieva-Balmori M, Pai V, Pai N, Thacker H, Shinde J, Mandora V, Erram S.

RESUMEN

Introducción/objetivos. El S-enantiómero del pantoprazol, el **levopantoprazol**, es un inhibidor de la bomba de protones que en estudios animales ha mostrado ser más rápido y potente que su formulación racémica. Sin embargo, no existen estudios en humanos, por lo que nuestro objetivo fue evaluar los efectos sobre el pH intragástrico de **levopantoprazol** versus de pantoprazol racémico.

Material y métodos. Estudio aleatorizado controlado en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo a quienes se les administró 20 mg de **levopantoprazol** (n=15) versus 40 mg de pantoprazol racémico (n=15) durante 7 días. De forma basal y al final del tratamiento se realizó evaluación sintomática y medición del pH intragástrico.

Resultados. No hubo diferencias entre los grupos en las evaluaciones realizadas de forma basal. A partir de los 40 minutos y hasta los 115 minutos posteriores a la primera dosis de **levopantoprazol**, el pH intragástrico promedio fue mayor en comparación con el pantoprazol racémico ($p < 0.05$). Después de una semana, **levopantoprazol** y pantoprazol racémico redujeron de forma significativa la exposición esofágica y la producción intragástrica de ácido ($p < 0.05$). Aunque no hubo una diferencia significativa, una mayor proporción de pacientes que recibieron **levopantoprazol** informaron una mejoría de la pirosis en los primeros 3 días.

Conclusiones. El enantiómero S del pantoprazol (**levopantoprazol**) tiene un efecto más rápido y potente sobre la supresión de ácido en comparación con su formulación racémica. El efecto sobre los síntomas, aunque es más rápido en los primeros días con **levopantoprazol**, es equivalente al racemato después de una semana de tratamiento.¹

COMENTARIO

Los objetivos principales del tratamiento en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) son el alivio de los síntomas, la prevención de la recaída de los síntomas, la curación de la esofagitis erosiva y la prevención de las complicaciones de la esofagitis. En este sentido, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) bloquean el paso final en la producción de ácido y, por lo tanto, son los inhibidores más eficaces de la secreción de ácido. Los avances recientes en los métodos analíticos para la separación de enantiómeros de IBP han llevado a un interés considerable en la farmacocinética estereoselectiva de los enantiómeros de PPI.²

Aunque en términos generales los efectos de los IBP pudieran ser equivalentes entre sí (siempre y cuando se utilicen dosis comparables), existen algunas diferencias que les confieren ciertas ventajas a algunas moléculas en particular. En este sentido, la quiralidad es una propiedad prácticamente ubicua en las moléculas de aminoácidos básicos, carbohidratos y lípidos constituyentes del organismo humano y de otras formas de vida. Las dos formas de una molécula quiral se denominan enantiómeros, isómeros o estereoisómeros. Cada una de las moléculas de un par quiral o enantiomérico posee una composición química idéntica y pueden representarse de manera semejante en un plano bidimensional; sin embargo, su quiralidad produce diferencias significativas en la forma en la que cada enantiómero interactúa con otras moléculas a nivel de los receptores. Esto da como resultado que los efectos de un enantiómero sean diferentes a los observados cuando se utiliza la mezcla de ambos enantiómeros (racemato o formulación racémica).¹

Los autores de este trabajo llevaron a cabo este primer estudio realizado en México con IBP, cuyo objetivo fue evaluar si la administración de 20 mg de levopantoprazol era equivalente o mejor que 40 mg de pantoprazol racémico para la supresión de ácido intragástrico de forma inicial y 7 días después de su administración en pacientes con ERGE erosiva. De forma secundaria se evaluó el efecto de los dos fármacos sobre los síntomas característicos de la ERGE.¹

Realizaron para ello un estudio controlado, con 30 pacientes a quienes se les asignó aleatoriamente a uno de dos grupos: el primero de ellos (n= 15) recibió 20 mg de levopantoprazol y el otro 40 mg de pantoprazol racémico (n= 15). La asignación aleatoria se realizó mediante un programa de computadora que asignó la intervención

en una proporción 1:1, y fue realizada por un investigador independiente. Cabe señalar que en todos ellos, después de realizarles endoscopia, se encontraron erosiones esofágicas grados A-B de la Clasificación de Los Ángeles, y manifestaban pirosis como síntoma principal. Además, ninguno de ellos tomaba tratamiento con IBP.¹

Dentro de los parámetros evaluados, en forma inicial y a lo largo del estudio, se analizó la intensidad y presencia de la pirosis; se consideró mejoría de acuerdo con la escala de Likert cuando los pacientes refirieron al menos la disminución de un punto con respecto a su valoración inicial. De acuerdo con los datos obtenidos de la pHmetría de 24 horas se evaluaron y compararon en forma inicial y final en los dos grupos de estudio los siguientes parámetros: % de tiempo del pH intragástrico >4, % de tiempo de pH intraesofágico <4 (normal <4.2%), y el puntaje de DeMeester (normal <14.7).¹

Respecto al síntoma principal (pirosis), manifestado así por los pacientes, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, una mayor proporción de pacientes que recibieron levopantoprazol informaron una mejoría de la pirosis en los primeros 4 días. En los otros síntomas como náusea (p=0.87), ardor epigástrico (p=0.56) y regurgitaciones (p=0.9) tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa a los 7 días. El incremento del pH intragástrico con levopantoprazol fue significativamente mayor que su formulación racémica a partir de los 40 minutos de la primera dosis y esta diferencia se mantuvo durante 75 minutos más. Esto demostró que levopantoprazol es una molécula más rápida y potente.¹

El incremento del pH intragástrico con levopantoprazol fue significativamente mayor que su formulación racémica, esto demuestra que levopantoprazol es una molécula más rápida y potente

Si bien existe evidencia en modelos animales de que levopantoprazol es más rápido y potente que su formulación racémica, el estudio de Remes Troche es el primer ensayo en demostrar esto en humanos. Por ejemplo, Cao y col., en un modelo animal demostraron que la mezcla racémica de pantoprazol es absorbida en 0.5 horas, mientras que el enantiómero levopantoprazol lo hace en sólo 5 minutos. Además, también demostraron

que el análisis del área bajo la curva (ABC) generada por levopantoprazol es 1.5 veces mayor que la del racemato.¹

Existe evidencia que levopantoprazol es más rápido y potente que su formulación racémica

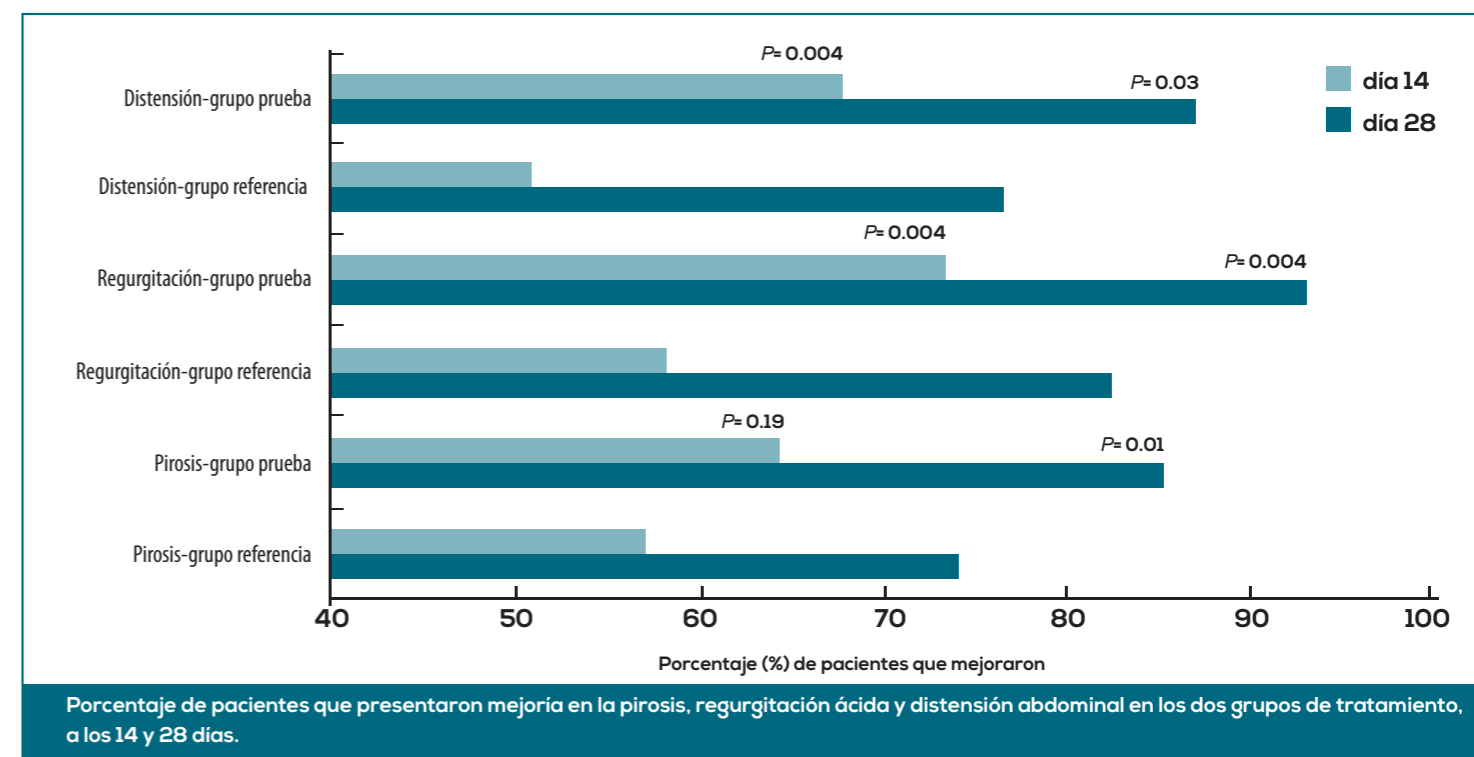
Es importante señalar que en estudios con esomeprazol su eficacia clínica se hizo evidente usando dosis que corresponden al doble de la dosis de su formulación racémica, es decir 40 mg de esomeprazol equivalen a 20 mg de omeprazol. En el caso de levopantoprazol, la eficacia clínica y equivalencia se hace evidente con la mitad de la dosis de su formulación racémica, es decir 20 mg de levopantoprazol equivalen a 40 mg de pantoprazol racémico. La reducción de la dosis terapéutica de un IBP debido a la purificación quiral disminuye la carga metabólica en el cuerpo, lo que potencialmente lo hace más seguro.¹

Con levopantoprazol, la eficacia clínica y equivalencia se hace evidente con la mitad de la dosis de su formulación racémica, es decir 20 mg de levopantoprazol equivalen a 40 mg de pantoprazol racémico

La reducción de la dosis terapéutica de un IBP debido a la purificación quiral disminuye la carga metabólica en el cuerpo, lo que potencialmente lo hace más seguro

Pai et al. realizaron un trabajo similar. Se trató de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 369 pacientes de uno u otro género, con GERD. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir una tableta (20 mg) de S-pantoprazol una vez al día (grupo de prueba) o 40 mg de pantoprazol racémico una vez al día (grupo de referencia) durante 28 días. Todos los casos fueron valorados en cuanto a la reducción en la línea de base en el día 0, puntuación de síntomas de ERGE en los días 14 y 28, y la aparición de cualquier efecto adverso durante el curso del tratamiento. La endoscopia gastrointestinal se realizó en 54 pacientes inscritos en uno de los centros de estudio al inicio y en el día 28.²

Con 20 mg de levopantoprazol, hubo una disminución significativa en la sintomatología, en cuanto a la frecuencia e intensidad de la pirosis, regurgitación, náusea, dolor epigástrico y dolor abdominal



Los resultados mostraron que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con **20 mg de S-pantoprazol (levopantoprazol)** logró una mejoría en la pirosis, regurgitación ácida y distensión abdominal en comparación con los pacientes tratados con 40 mg de pantoprazol racémico. La reducción del riesgo absoluto fue aproximadamente del 15% en el día 14 y del 10% en el día 28. La reducción del riesgo relativo fue aproximadamente del 15% en el día 28 y al menos del 26% en el día 14. Esto se tradujo en un NNT (número necesario para tratar) de aproximadamente 6 a 7 pacientes en el día 14 y 9 a 10 pacientes en el día 28. Los datos de la endoscopia GI mostraron que **20 mg de S-pantoprazol** fueron igualmente eficaces en comparación con los 40 mg de pantoprazol racémico en la curación de la esofagitis ($P = 1$)

y las erosiones gástricas ($P = 0.27$). Ambos fármacos fueron bien tolerados, sin presentar efectos adversos. Estos datos confirman que el S-pantoprazol es el componente más activo del pantoprazol racémico y que se puede usar incluso a la mitad de la dosis de racemato para lograr una mejor eficacia en el tratamiento de la ERGE.² La mejoría clínica de **levopantoprazol** comparado con su formulación racémica ya había sido demostrado previamente. En un estudio fase IV realizado en 280 pacientes en la India también se encontró que, 14 días después de la administración de 20 mg de **levopantoprazol**, hubo una disminución significativa en la sintomatología, en cuanto a la frecuencia e intensidad de la pirosis, regurgitación, náusea, dolor epigástrico y dolor abdominal ($P < 0.0001$).¹

CONCLUSIONES

De acuerdo a estos y otros estudios, puede concluirse que:

- El enantiómero S del pantoprazol (**levopantoprazol**) tiene un efecto más rápido y potente sobre la supresión de ácido en comparación con su formulación racémica.
- El efecto sobre los síntomas, aunque es más rápido en los primeros días con **levopantoprazol**, es equivalente al racemato después de una semana de tratamiento.
- Según la regla de quiralidad, los fármacos como **levopantoprazol** alcanzan resultados eficaces con menos dosis: **20 mg de S-pantoprazol** son más eficaces que 40 mg de pantoprazol racémico para mejorar los síntomas de la pirosis, regurgitación ácida y distensión abdominal, en trastornos como la ERGE.
- Ambos fármacos son seguros y bien tolerados.

Referencias:

1. Remes-Troche JM, García FD, Rojas-Loureiro G, Rivera-Gutiérrez X, Reyes-Huerta J, Amieva-Balmori M. Efecto sobre el pH intragástrico de 20 mg de levopantoprazol versus 40 mg de pantoprazol racémico durante los primeros 7 días de tratamiento en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Próxima publicación. México, 2019

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



Es una publicación de SET Creativo Comunicación. Correo electrónico: set.creativo@yahoo.com.mx para Laboratorios 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. ©2018 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.

Análisis realizado por el Dr. Marco Antonio Tovar Sosa. Facultad de Medicina UNAM

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 para prescribir autorizada en México.