

MONOGRAFÍA CIENTÍFICA ***Ki-CAB***[®]

Tegoprazan 50mg





1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Fisiología de la secreción ácida.....	7
1.2 Fisiopatología de la enfermedad ácido-péptica.....	9
2. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.....	10
2.1 Antecedentes.....	10
2.2 Estructura química.....	12
2.3 Clasificación ATC.....	12
3. FARMACOCINÉTICA.....	13
3.1 Absorción.....	14
3.2 Distribución.....	14
3.3 Eliminación.....	14
3.4 Farmacodinamia.....	15
3.5 Seguridad y Tolerabilidad.....	17
3.6 Efectos secundarios y adversos.....	18
3.7 Indicaciones.....	20
3.8 Interacciones farmacológicas.....	20
3.9 Dosis y vía de administración.....	21
4. ESTUDIOS CLÍNICOS.....	21
5. Ki-CAB® (TEGOPRAZAN).....	31
6. REFERENCIAS.....	32
7. ABREVIATURAS.....	33

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos ácido-pépticos son el resultado de diferentes mecanismos patogénicos, producidos por un desbalance entre la secreción excesiva de ácido y/o la disminución de la barrera defensiva de la mucosa. Son enfermedades comúnmente presentes en la práctica médica diaria y debido a su cronicidad, representan un costo importante en la atención sanitaria. Los elementos claves en el éxito de controlar estas enfermedades son el desarrollo de fármacos potentes y seguros que actúen sobre las bases fisiológicas. Los antagonistas de receptor de histamina H₂ revolucionaron el tratamiento de los trastornos ácido-pépticos debido a su inocuidad y eficacia. Los inhibidores de bomba de protones (IBPs) representan un avance terapéutico adicional debido a la inhibición más potente de la secreción ácida. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos y la experiencia observacional confirman la eficacia y seguridad de estos agentes en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica. Los paradigmas en su velocidad y duración de acción subrayan la necesidad de nuevas variantes químicas que, con solo una dosis y una vida media más larga, produzcan una duración confiable del control ácido, particularmente por la noche.¹

Los IBPs bloquean la producción de ácido mediante la inhibición irreversible de la bomba H⁺/K⁺-adenosina-trifosfatasa (ATPasa H⁺/K⁺) en las células parietales gástricas. Por lo tanto, comúnmente son el tratamiento de elección para las enfermedades relacionadas con el ácido, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y las úlceras gastro-duodenales, que tienen una alta prevalencia y naturaleza crónica. La fisiopatología del reflujo gastroesofágico está influenciada por: factores genéticos, anatómicos y neurogénicos, así como por factores relacionados con el estilo de vida, como la mala alimentación y el tabaquismo.¹

El tratamiento de la ERGE incluye:¹

- **Modificaciones al estilo de vida**
- **Antiácidos**
- **Bloqueadores de los receptores de histamina tipo II (H₂)**
- **Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)**
- **Cirugía antirreflujo**

La evolución de las indicaciones para el uso de los antisecretores se centra en el uso de los IBPs. Actualmente, existen indicaciones aceptadas por organismos reguladores como la FDA en Estados Unidos o el NICE en Gran Bretaña, así como por sociedades médicas internacionalmente reconocidas. Las indicaciones aceptadas para el uso de los IBPs se encuentran resumidas en el cuadro 1.² **Los IBPs tienen un efecto limitado en la supresión del ácido gástrico, ya que hasta el 40% de los pacientes con ERGE no responden con una dosis estándar de IBPs una vez al día. Además, en pacientes que respondieron adecuadamente a los IBPs, el efecto máximo de supresión ácida se observó solo después de 3-5 días de tratamiento.** El lento inicio de acción de los IBPs se debe a su corta vida media en el plasma y a los enlaces disulfuro covalentes irreversibles con la ATPasa H⁺/K⁺, cuya eficacia requiere un ambiente ácido. Aunado a esto los pacientes con esofagitis erosiva a menudo fracasan

en el tratamiento, incluso después de 8 semanas de tratamiento con IBPs. De hecho, los pacientes completamente curados pueden presentar recaídas después de recibir terapia de mantenimiento con IBPs. **Otra limitación de los IBPs es la ruptura nocturna del ácido, por lo que se recomienda administrarlos en ayunas, ya que son profármacos que deben ser activados por el ambiente ácido.** Además, debido a la participación del polimorfismo genético del citocromo CYP2C19 en su metabolismo, la variabilidad interindividual de su efecto es grande, lo que hace que no siempre muestre un nivel suficiente de eficacia farmacológica en todas las poblaciones.²

INDICACIONES ACEPTADAS PARA EL USO DE IBPs.²

Esofagitis erosiva (curación y mantenimiento)

ERGE y sus variantes fenotípicas (curación y control de síntomas)

- Reflujo no erosivo
- Síntomas extraesofágicos
- Estenosis esofágica
- Esófago de Barrett (independientemente de sus síntomas)

Erradicación de *Helicobacter pylori* (en combinación con antibióticos)

Tratamiento a corto plazo de úlcera péptica *H. pylori* negativa y mantenimiento de cicatrización

*AINEs

- Dispepsia inducida por AINEs
- Curación de úlcera gástrica asociada a AINEs
- Reducción de riesgo de úlcera gástrica asociada a AINEs

Condiciones patológicas con hipersecreción (síndrome de Zollinger-Ellison)

Pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica prolongada

Tratamiento de dispepsia funcional a corto plazo

Usuarios de antiagregantes plaquetarios

Factores de riesgo:

- Edad > 70 años
- Historia previa de úlceras
- Historia de complicaciones, especialmente sangrado
- AINEs a dosis altas o en combinación con otros fármacos (esteroides, ISRS, warfarina)
- Uso de aspirina, especialmente en combinación con otros fármacos
- Uso de AINEs de forma aguda en pacientes que toman anticoagulantes

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideo; **ERGE:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico; **IBPs:** Inhibidores de bomba de protones; **ISRS:** Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.
Adaptado de: Lazcano-Becerra, et al. *Rev. Médica* 2019;10(2):179

A pesar de que los IBPs son notablemente efectivos y seguros para lograr una adecuada supresión ácida gástrica, todavía se encuentran lejos de ser el antisecretor “ideal”, ya que un fármaco antisecretor ideal debería permitir control ácido total y ser dependiente de la dosis, además, sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas deberían ser predecibles. Así mismo, el fármaco ideal debería tener una biodisponibilidad oral alta, un inicio de acción rápido y pocas, o ninguna, interacción con alimentos o uso concomitante de otros fármacos, así como no tener efectos adversos serios. Un estudio realizado por Lazarus, *et al.* (2016) sugirió que el uso crónico de IBPs puede conducir a un deterioro de la función renal. En particular, en la lesión renal aguda, el uso de IBPs se asocia con nefritis intersticial aguda y es un factor de riesgo independiente para insuficiencia renal crónica. **Para superar las limitaciones de los IBPs, se ha desarrollado una nueva clase de fármacos supresores de ácido: los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CABs).**^{2,3}

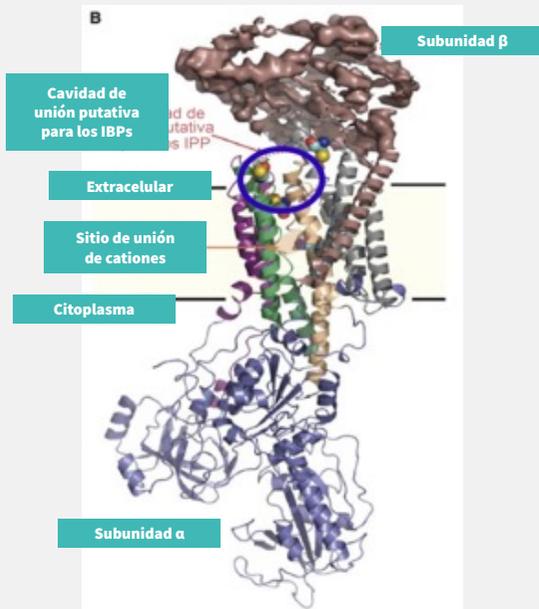
Los P-CABs inhiben la ATPasa H⁺/K⁺ mediante la unión iónica reversible competitiva en el sitio de unión del potasio, sin necesidad de activación ácida, y tienen una vida media relativamente más prolongada que los IBPs. Además, los P-CABs inhiben la secreción de ácido gástrico en un período breve de tiempo después de su ingesta y tienen efectos similares en dosis únicas y múltiples. Por lo tanto, se espera que **los P-CABs tengan las ventajas de un inicio de acción más rápido, sin reflujo ácido nocturno y un menor efecto de los polimorfismos del CYP2C19 comparado con los IBPs.** En un estudio preclínico, Tegoprazan, el primer bloqueador de ácido competitivo de potasio (K⁺) en México, inhibió la secreción de ácido de forma dependiente de la dosis y la inhibición de la secreción de ácido gástrico fue igual o mayor que el P-CAB vonoprazan.^{2,4}

DIFERENCIAS IBPs VS. P-CABs.⁵⁻⁸

IBPs	P-CABs
Profármaco, necesita transformarse en forma activa y se une covalentemente a la ATPasa H ⁺ /K ⁺	Acción directa con enlace al sitio del K ⁺ en la ATPasa H ⁺ /K ⁺
Enlace irreversible a la bomba de protones	Enlace reversible al sitio de unión de K ⁺
Efecto completo a los 3-5 días	Efecto completo desde la primera dosis
Mayor efecto farmacodinámico durante el día	Efecto farmacodinámico que se mantiene tanto en el día como en la noche
Se afecta por los polimorfismos genéticos	No se afecta por los polimorfismos genéticos

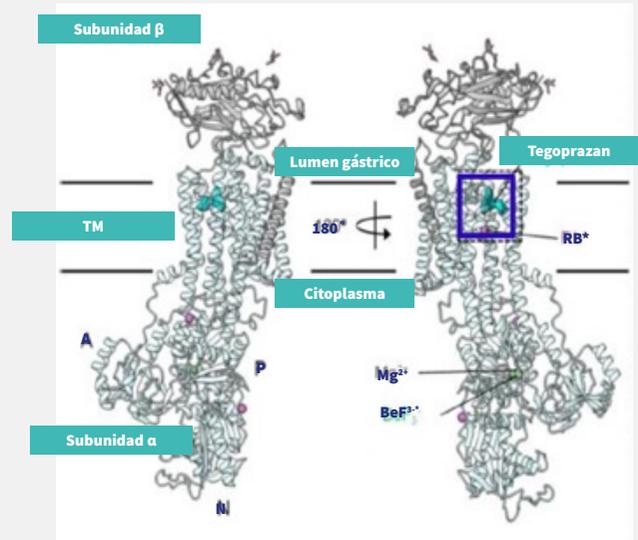
IBPs⁹

Unión irreversible a la superficie externa de la bomba de protones gástrica



P-CABs¹⁰

Unión reversible de manera competitiva con K^+ (Bloqueo de la entrada de K^+ al sitio de unión del catión)



Adaptado de: Yatime L, et al. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1787(4):207-220; Tanaka S, et al. *J Med Chem*. 2022;65(11):7843-7853.

1.1 Fisiología de la secreción ácida

El ácido facilita la digestión de proteínas y la absorción de hierro, calcio y vitamina B-12, además previene el sobrecrecimiento bacteriano e infección entérica.

Células de la mucosa gástrica

Células epiteliales: Toda la superficie mucosa está formada por células epiteliales superficiales que representan el mayor número de células a nivel del antro y el fundus gástrico. Estas células son altas, columnares y secretan moco y bicarbonato, los cuales son factores importantes en la defensa de la mucosa.^{1,2}

Células del cuello o progenitoras: En la porción alta de la glándula oxíntica las células del epitelio superficial se convierten en las denominadas "células del cuello", las cuales constituyen una fuente de células para el recambio celular. Estas células tienen escasos gránulos de mucina y se consideran como progenitoras de las células del epitelio superficial y de las células de las glándulas gástricas.^{1,2}

Células D: Están presentes en la mucosa antral y oxíntica, su principal función es secretar somatostatina. En esta región las mitosis son extremadamente frecuentes, si se considera que la mucosa gástrica se renueva normalmente de 2 a 6 días. Este proceso de reepitelización se transforma en un proceso mucho más rápido después de una lesión y las células dañadas se renuevan habitualmente, después de los 30 minutos de un daño superficial agudo.^{1,2}

Células principales: En la base de la glándula oxíntica, además de las células parietales, se localizan las células principales, que poseen grandes gránulos basófilos de zimógeno, más prominentes en la región apical y responsables de la secreción de las enzimas proteolíticas pepsinógeno I y II, en forma de proenzimas. Las enzimas proteolíticas se activan por el bajo pH luminal y se inactivan por el pH superior a 6, que existe a la entrada del duodeno.^{1,2}

Células parietales: Las células parietales secretan ácido clorhídrico (HCl) en una concentración de aproximadamente 160 mmol/L o pH 0.8. El HCl ayuda a destruir bacterias y otros microorganismos ingeridos, además de desnaturalizar proteínas. Se encuentran localizadas en las glándulas oxínticas del fundus y cuerpo, encargadas de secretar ácido clorhídrico y factor intrínseco, con receptores en su membrana basolateral para los inhibidores de su función: somatostatina y prostaglandinas. El factor intrínseco se produce en las células parietales junto con la secreción de HCl y es esencial para la absorción de la vitamina B12 en el intestino delgado.^{1,2}

Secreción del ácido

Los principales estimulantes de la secreción de ácido son: 1) Histamina, liberada a partir de células ECL (células similares a enterocromafines, por sus siglas en inglés), mediante función paracrina; 2) Gastrina, liberada de las células G (hormonales); y 3) Acetilcolina (Ach), liberado de neuronas entéricas posganglionares (neurocrinas).^{1,2}

Estimulantes, inhibidores y receptores de la célula parietal

Histamina: La histamina es sintetizada por las células ECL, estimula la célula parietal directamente al unirse a los receptores H₂ acoplados a la activación del adenilato ciclasa y la generación de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP). La histamina también estimula la secreción de ácido indirectamente al unirse a los receptores H₃ acoplados a la inhibición de la somatostatina y, por lo tanto, a la estimulación de la histamina y la secreción de ácido.^{1,2}

Gastrina: La gastrina, el principal estimulante de la secreción de ácido durante la ingesta de comida, se produce en las células G del antro gástrico y, en cantidades menores y variables, en el intestino delgado proximal, el colon y el páncreas. La gastrina regula la secreción y la síntesis de histamina. A su vez, actúa directamente sobre las células ECL para inducir la liberación de histamina.^{1,2}

Acetilcolina: Los receptores muscarínicos en las células parietales son del subtipo M₃, estas interactúan directamente en las células ECL para liberar histamina sobre las células D para suprimir la liberación de somatostatina.^{1,2}

Somatostatina: Es el principal inhibidor de la secreción de ácido. Desempeña un papel importante en la modulación de la liberación de gastrina. En el estómago, las células de somatostatina están estrechamente acopladas a sus células diana (células parietales, ECL y gastrina) ya sea directamente a través de procesos citoplásmicos o indirectamente a través de la circulación local. Un aumento en la acidez luminal actúa para atenuar la secreción de ácido a través de una vía que involucra la liberación de somatostatina tanto en el antro como en el fondo.^{1,2}



Prostaglandinas: Son factores autocrinos que inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y la liberación de histamina estimulada por gastrina. Son generadas en el epitelio y lámina propia gástrica, siendo sus principales productores los macrófagos y las células endoteliales capilares.^{1,2}

Grelina: Es un péptido liberador de la hormona de crecimiento, que ejerce múltiples acciones en la fisiología gastrointestinal, como el aumentar la ingesta de comida y la ganancia de peso, estimular la secreción de ácido y la motilidad gástrica. Se encuentra en las células endocrinas gástricas y el hipotálamo. Su liberación ocurre en períodos de ayuno y se cree que ejerce su acción al inducir la liberación de histamina mediante activación vagal nerviosa, lo que conduce a un aumento en la secreción de ácido por las células parietales. Su acción puede ser abolida con atropina o vagotomía cervical bilateral.^{1,2}

1.2 Fisiopatología de la enfermedad ácido-péptica

Históricamente, la fisiopatología de las enfermedades ácido-pépticas se focaliza en las anomalías de la secreción ácida y en la supresión de ácido como una estrategia de tratamiento. El estrés psicológico, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el uso de AINEs (incluyendo la aspirina), bifosfonatos orales, cloruro de potasio, medicamentos inmunosupresores, y la disminución de los niveles de prostaglandinas relacionados con la edad, muestran su contribución a la enfermedad ácido-péptica. Tenemos que agregar también que el aislamiento del *H. pylori* y su identificación lideran las investigaciones acerca del papel de la inflamación y la cascada de citoquinas asociada a la secreción gástrica.^{1,2}

El *H. pylori* evade el ataque del sistema inmune, causando una inflamación crónica por varios mecanismos; puede dañar el sistema de defensa de la mucosa y reducir el grosor de la capa de mucus, disminuir el flujo de sangre a la mucosa, e interactuar con el epitelio gástrico a través de los estadios de la inflamación. La infección por *H. pylori* puede también incrementar la secreción de ácido gástrico por la producción de antígenos, factores de la virulencia, y mediadores solubles, además de inducir la inflamación, aumentando la masa de células parietales y por lo tanto la capacidad de secretar ácido.^{1,2}

El aislamiento del *H. pylori* en los comienzos de los 80, fue uno de los avances más importantes en la historia de la enfermedad ácido-péptica, cambiando esto dramáticamente el manejo de la úlcera. La erradicación de la infección por *H. pylori* es actualmente la piedra angular del tratamiento de la enfermedad, con altos niveles alcanzados en la curación de esta entidad y bajos niveles de recurrencia, especialmente en individuos con úlcera duodenal.^{1,2}

2. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

2.1 Antecedentes

A finales de los años 70 inicia la era de los antagonistas de los receptores H₂, siendo la cimetidina la primera en ser introducida al mercado; sin embargo, a pesar de la mejoría clínica experimentada, seguían necesidades clínicas insatisfechas y había recaída en la sintomatología de los pacientes.⁵

Las investigaciones continuaron y en el los años 90 comenzó la era de los IBPs de primera generación siendo el omeprazol el primero en ser comercializado y distribuido. Estos primeros IBPs demostraron mejoría en el tratamiento de la ERGE, lo que ayudó a reducir el tratamiento quirúrgico. Tanto los antagonistas de los receptores H₂ como los IBPs proporcionan una curación eficaz y rápida de la enfermedad aguda, pero ni el mantenimiento ni el tratamiento intermitente con estos fármacos antisecretores previenen por completo la recurrencia de úlcera péptica.⁵

El uso generalizado de IBPs en trastornos relacionados con el ácido, incluida la erradicación de *H. pylori*, reveló que las diferencias individuales en el polimorfismo CYP2C19 pueden tener un impacto significativo en la actividad antisecretora y la eficacia terapéutica de los IBPs de primera generación. El desarrollo de los IBPs de segunda generación en los años 2000 mostró que tanto la farmacocinética como la farmacodinámica de estos nuevos compuestos dependían menos de la composición genética.⁵

El uso de IBPs se ha generalizado en todo el mundo, pero las tasas de prescripción no siempre cumplen con las pautas, lo que lleva a un aumento de los costos y una prescripción inapropiada. Además, los IBPs a menudo se usan en exceso y mal en el ámbito hospitalario y en la comunidad. Aunque los IBPs son seguros y efectivos, la cantidad de publicaciones relacionadas con la seguridad ha aumentado, lo que ha causado ansiedad en los pacientes. Es importante sopesar los beneficios y riesgos de los IBPs y revisar las indicaciones y dosis con el paciente en la práctica clínica.⁵

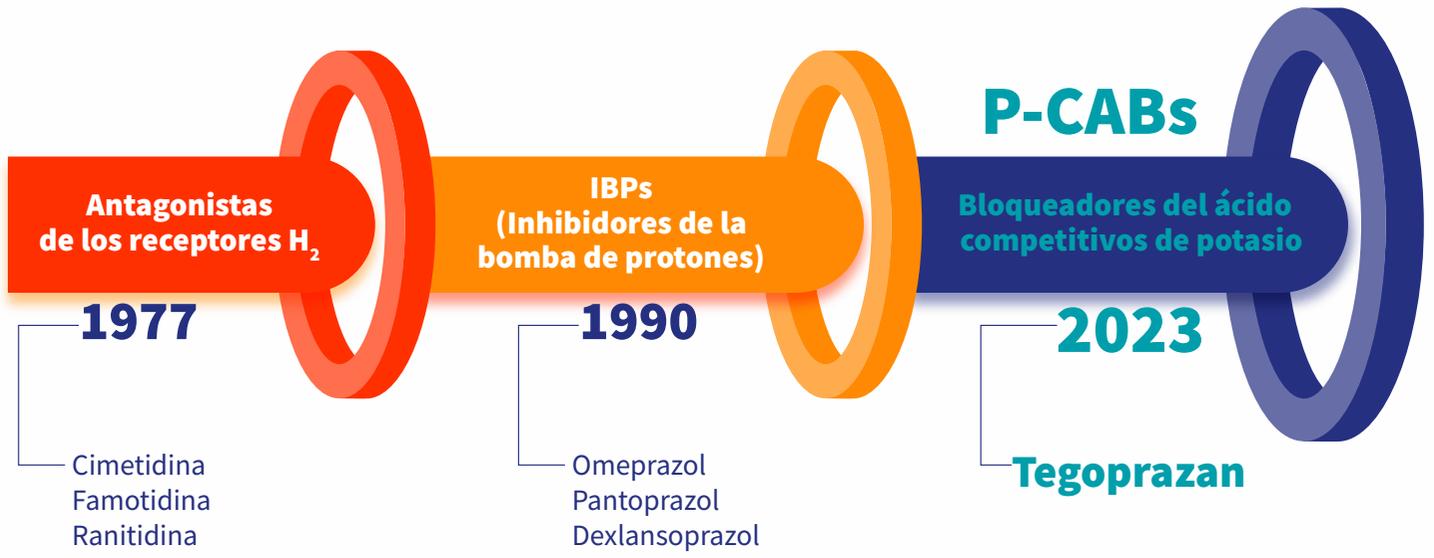
Las formulaciones estándar de los IBPs son efectivas para tratar la ERGE, pero tienen limitaciones. Estos fármacos son lábiles a los ácidos, su inicio de acción es lento, hay variaciones interindividuales en su metabolismo y su efecto antisecretores no dura lo suficiente para cubrir el período nocturno. El reflujo nocturno es común en pacientes con ERGE y esófago de Barrett tratados con IBPs.⁵

Un enfoque más innovador ha sido el desarrollo de los P-CABs, que bloquean el K⁺ canal de intercambio de la bomba de protones, lo que da como resultado una inhibición muy rápida, competitiva y reversible de la secreción de ácido.⁵

Un P-CAB ofrece una elevación más rápida del pH intragástrico que un IBP de liberación retardada, manteniendo el mismo grado de efecto antisecretores, cuya duración depende de la vida media.⁵

Tegoprazan, es un nuevo bloqueador potente y altamente selectivo de la ATPasa H⁺/K⁺ gástrica, es una terapia de próxima generación desarrollada para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales relacionadas con el ácido, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y las úlceras pépticas. Tegoprazan es un P-CAB novedoso que muestra una inhibición potente y reversible de la ATPasa H⁺/K⁺ gástrica y puede proporcionar una mayor eficacia en comparación con los inhibidores de la bomba de protones.^{11,12}

EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS A LA HIPERACIDEZ.⁵



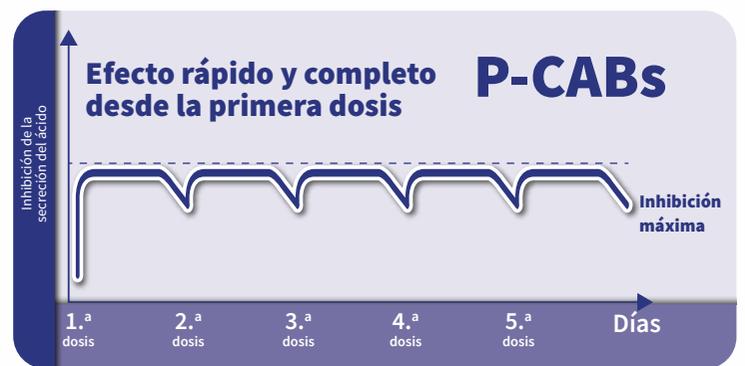
Adaptado de: Scarpignato C, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):193-212.



INHIBE SOSTENIDA Y RÁPIDAMENTE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO GÁSTRICO.⁴



- Los IBPs convencionales requieren días para alcanzar su máximo efecto.



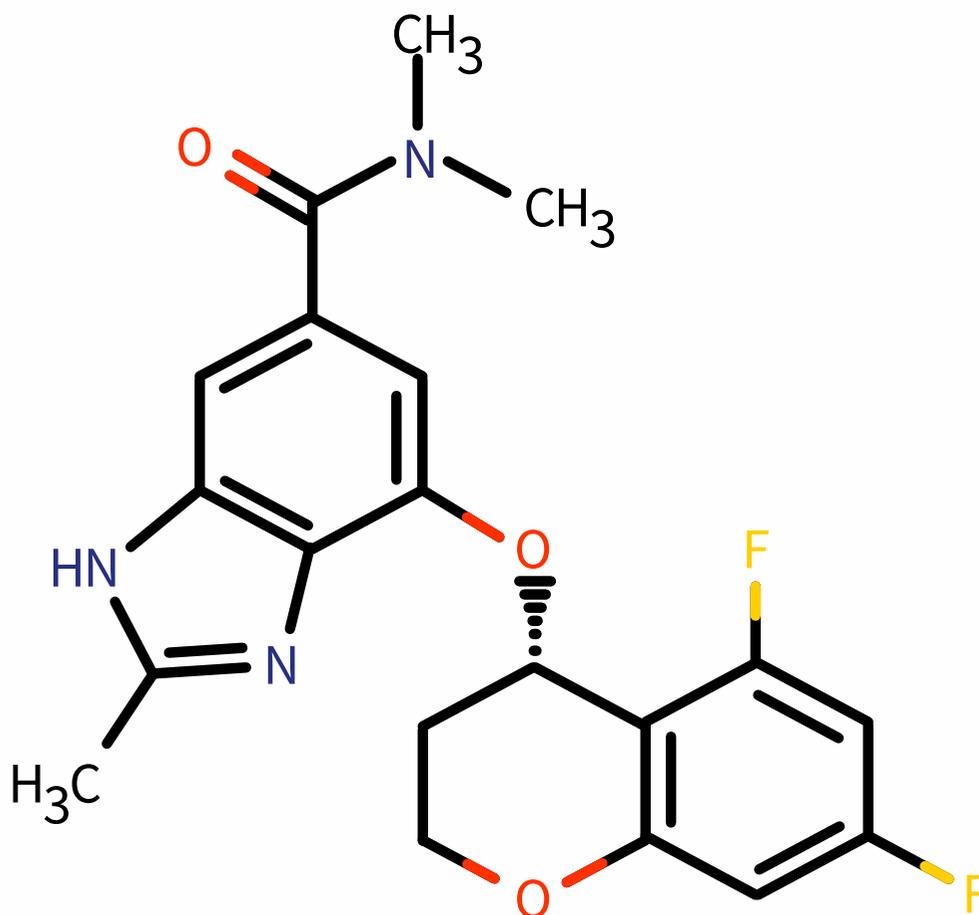
- Eleva el pH intragástrico más rápido que los IBPs convencionales.
- Demuestra efecto antisecretor sostenido durante toda su vida media.
- Efecto total desde la primera dosis.

Adaptado de: Scarpignato C, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):193-212.

2.2 Estructura química

Tegoprazan: 7-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-3H-benzimidazole-5-carboxamide.^{12,13}

FIGURA. ESTRUCTURA QUÍMICA DE TEGOPRAZAN.



Fórmula molecular: C₂₀H₁₉F₂N₃O₃

Tegoprazan (también conocido como CJ-12420) es un nuevo tratamiento desarrollado por CJ Healthcare Corp (hoy Inno N. en Corea) para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. Este medicamento es un bloqueador competitivo de potasio, potente y altamente selectivo (P-CAB), con un inicio de acción rápido y capacidad de controlar el pH gástrico durante un período prolongado de tiempo. El efecto potente y sostenido de Tegoprazan se debe a su capacidad de unirse de manera reversible tanto a bombas de protones activas como inactivas, por lo que también se ha observado que es eficaz independientemente de la ingesta de alimentos.¹³

2.3 Clasificación ATC

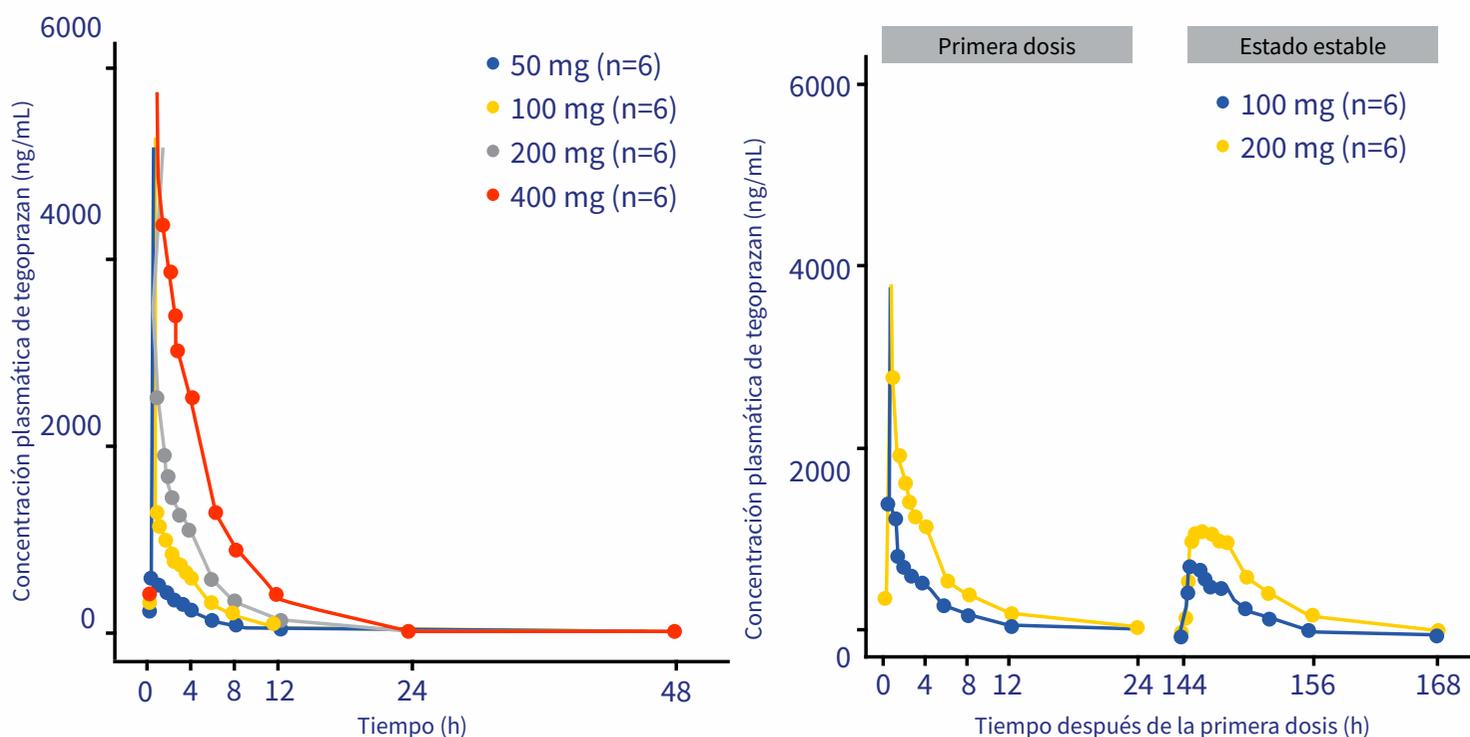
Tegoprazan A02BC09.¹⁴

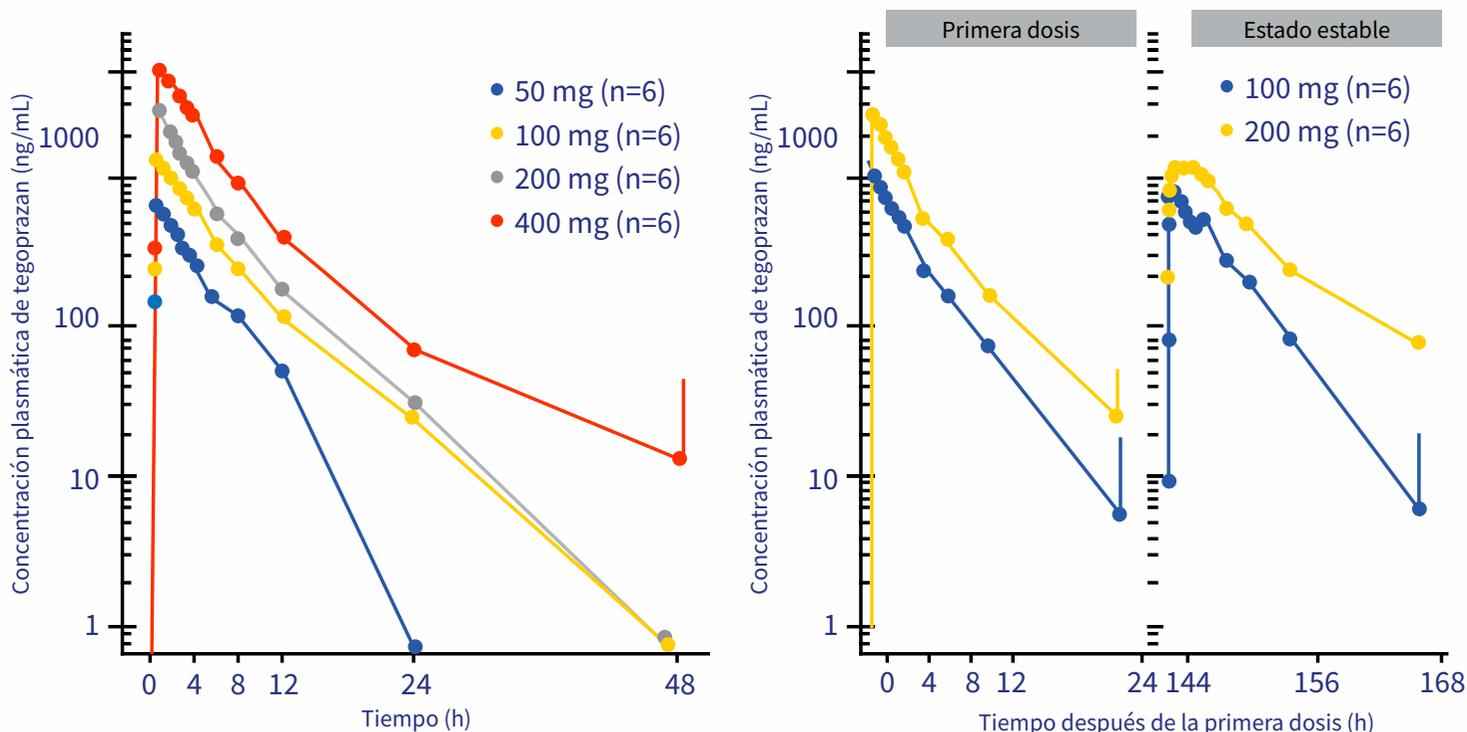
3. FARMACOCINÉTICA

Para determinar la concentración plasmática de Tegoprazan y su principal metabolito (M1), se recogieron muestras de sangre en serie (9 mL cada una) en tubos de recolección que contenían heparina sódica antes de la dosificación y 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 y 48 horas después de la dosificación. A continuación, se obtuvieron muestras de plasma en los 60 minutos siguientes a la extracción de sangre y se determinaron las concentraciones plasmáticas de Tegoprazan y su metabolito (M1) mediante HPLC validada (API4000, AB Sciex, Framingham, Massachusetts). El rango analítico para la molécula original de Tegoprazan y M1 fue de 10 a 10,000 ng/mL en plasma. La precisión (DE relativa) y la exactitud (desviación de la media de la concentración teórica) de los ensayos analíticos farmacocinéticos para Tegoprazan y su metabolito cumplieron los criterios predefinidos (DE relativa <15%; desviación de la media de la concentración teórica, <15%).

A evaluar los datos de concentración-tiempo en plasma, se utilizó un enfoque farmacocinético no compartamental. Los parámetros farmacocinéticos, incluidos AUC 0-last, AUC 0-∞, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$, calculados como $0.693/k$ e ($t_{1/2} \beta$), se calcularon con el software Phoenix WinNonlin, versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, California). Los perfiles temporales de las concentraciones plasmáticas de Tegoprazan mostraron una absorción rápida y las exposiciones de Tegoprazan tendieron a aumentar de manera dependiente de la dosis en todos los niveles de dosis ver Fig. 6.

En el estudio SAD, la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de Tegoprazan fue de 1 hora oscilando en un rango de 0.5 a 1.5 horas, y la vida media de eliminación promedio varió de 3.65 a 5.39 horas después de la dosificación. La concentración plasmática de Tegoprazan aumentó la dosis proporcionalmente en todas las dosis después de la administración única. El análisis de regresión lineal mostró proporcionalidad con la dosis porque los IC del 95% de la pendiente de la $C_{m\acute{a}x}$ transformada logarítmicamente, AUC0 last y AUC0 inf, incluyeron 1.0 (0.81-1.10).¹⁵





Adaptado de: Han S, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751-759.

Figura. Curvas de concentración plasmática media-tiempo de Tegoprazan por grupos de tratamiento. Se presenta la administración oral única de Tegoprazan 50, 100, 200 y 400 mg de Tegoprazan en (A) escala lineal y (C) semilogarítmica (n = 24).

3.1 Absorción

En el estudio SAD, la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de Tegoprazan fue de 0.5 a 1.5 horas. La concentración plasmática a su vez aumentó la dosis proporcionalmente en todas las dosis después de la administración única.¹⁵

3.2 Distribución

Tegoprazan puede concentrarse en el estómago y ejercer un efecto más largo que su vida media plasmática, como lo indica un modelo de rata que mostró que la concentración de Tegoprazan era consistentemente más alta en el estómago que, en el plasma, a pesar de lograr la máxima concentración en ambas áreas en la misma cantidad de tiempo.¹⁵

3.3 Eliminación

La mayor parte de la eliminación es a través de las heces después de la excreción biliar, con excreción renal limitada al 3-6%. La vida media de eliminación varía de 3.65 a 5.39 horas. Tegoprazan puede concentrarse en el estómago y ejercer un efecto más largo que su vida media plasmática, como lo indica un modelo de rata que mostró que la concentración de Tegoprazan era consistentemente más alto en el estómago que en el plasma, a pesar de lograr la máxima concentración en ambas áreas en la misma cantidad de tiempo.¹⁵

3.4 Farmacodinamia

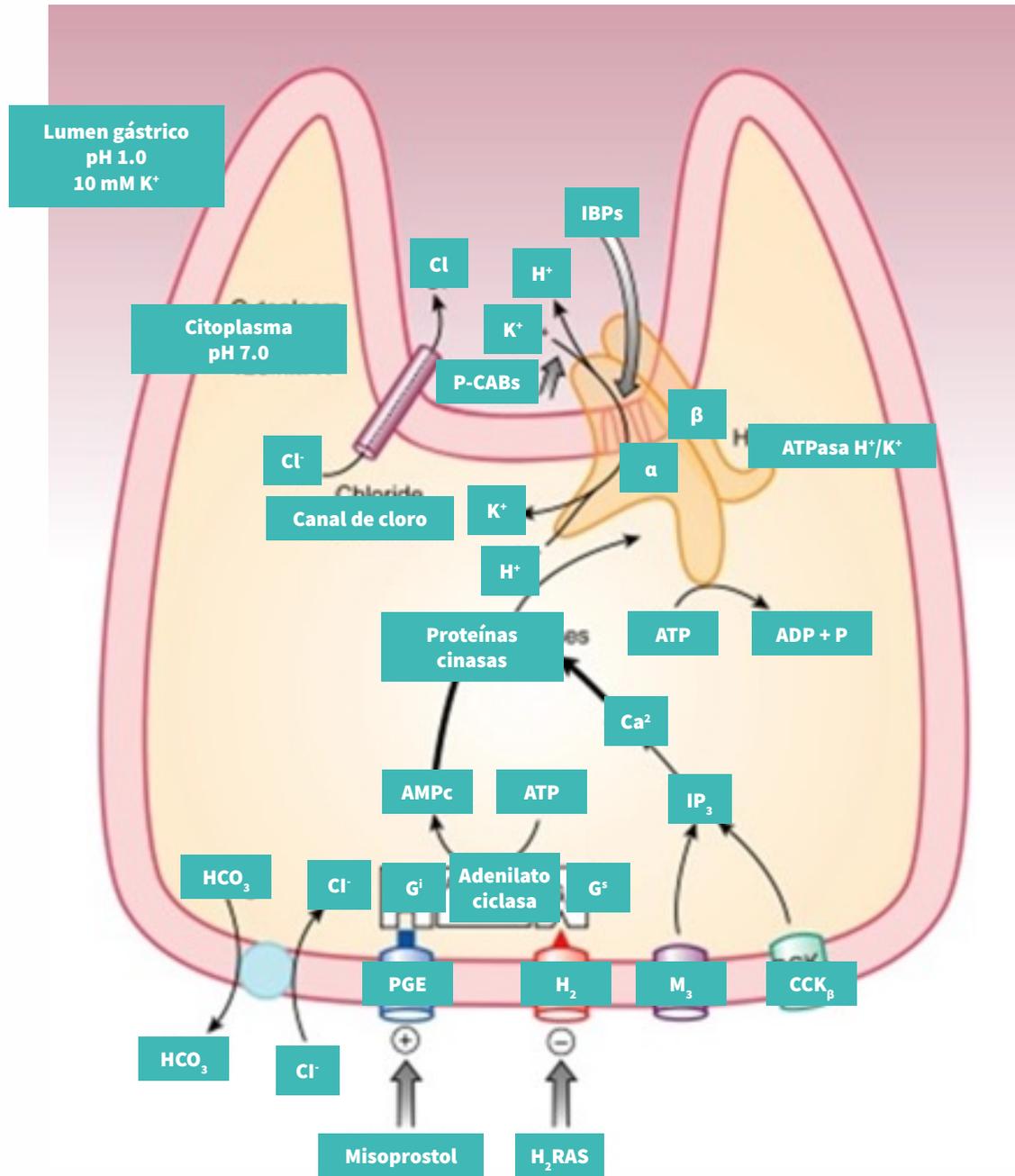
Tegoprazan funciona como un bloqueador competitivo de potasio potente y altamente selectivo. Su mecanismo de acción es diferente al de los inhibidores de la bomba de protones, ya que este fármaco no requiere conversión a una forma activa y puede inhibir directamente la ATPasa H^+/K^+ de forma reversible y competitiva con K^+ . Esto se debe a que es una base débil resistente a los ácidos con la capacidad de permanecer en los canalículos altamente productores de ácido de las células parietales gástricas.^{12,15}

Las células parietales experimentan un cambio en su morfología en respuesta a tres tipos estímulos que son acetilcolina, histamina y la gastrina. Una vez que la célula parietal responde a alguno de estos tres estímulos, las membranas apicales o externas de los canalículos secretores se expanden y las tubulovesículas se mueven hacia las membranas apicales, donde se forma el ácido clorhídrico que es expulsado a través de los canalículos secretores. En las tubulovesículas que ahora están ubicadas en las membranas apicales de la célula parietal, está localizada la proteína transportadora llamada hidrógeno-potasio-ATPasa, la cual es activada; la proteína transportadora hidrógeno-potasio-ATPasa al estar activada transporta iones de hidrógeno H^+ dentro de los canalículos intercambiándolos por iones de potasio K^+ los cuales son transportados al interior de la célula parietal.^{6-8,16,17}

Los iones de hidrógeno que son intercambiados por el potasio y que son liberados forman ácido clorhídrico con el ion cloruro el cual es secretado dentro de los canalículos a través de los canales de cloro. Los iones de potasio son reciclados desde el citoplasma de la célula parietal hacia los canalículos a través de los canales de ion potasio.^{6-8,16,17}

Ki-CAB® inhibe la secreción de ácido clorhídrico mediante la unión iónica competitiva al potasio, con lo cual se bloquea el intercambio del ion hidrógeno por potasio de la ATPasa H^+/K^+ , con ello se evita el intercambio de ion hidrógeno hacia el canalículo secretor evitando la unión con el cloro y consecuente formación del ácido clorhídrico.^{6-8,16}

FIGURA. MECANISMO DE ACCIÓN DE TEGOPRAZAN.



Adaptado de: Abdel-Aziz Y, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(7):794-809.

H₂RA: Antagonistas del receptor H₂; **PGE:** Prostaglandina E; **H₂:** Receptor H₂; **M₃:** Receptor muscarínico tipo 3 (para acetilcolina); **CCK_B:** Receptor de colecistoquinina tipo B (para gastrina); **G_i:** Proteína inhibidora G; **G_s:** Proteína estimulante G; **ATP:** Trifosfato de adenosina; **ADP:** Difosfato de adenosina, **P:** Fosfato, **cAMP:** Monofosfato de adenosina cíclico, **IP₃:** Trifosfato de inositol, **mM:** Milimolar, **P-CABs:** Bloqueadores del ácido competitivo con potasio, **IBPs:** Inhibidores de la bomba de protones; **ATPasa H⁺/K⁺:** ATPasa de intercambio hidrógeno-potasio.

3.5 Seguridad y Tolerabilidad

Las dosis orales únicas y múltiples de Tegoprazan fueron generalmente bien toleradas por los sujetos. Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento (EA) se presentan en la Tabla 2. En el estudio SAD (Cohorte 1) Tabla 1, 8 sujetos informaron 10 EA. Antes de la administración, un sujeto informó 2 EA; 7 sujetos informaron 8 eventos adversos después de la administración del fármaco. Entre los EA, 7 se consideraron relacionados con el fármaco del estudio (33%). Todos los EA fueron de intensidad leve, excepto un caso de dolor de cabeza de intensidad moderada notificado por un sujeto tratado con 50 mg de Tegoprazan. La mayoría de los EA se resolvieron espontáneamente sin tratamiento, excepto dos casos de EA (cefalea y mialgia) que fueron tratados con paracetamol (Tylenol ER 650 mg). No hubo diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los grupos de tratamiento en el estudio SAD. En los estudios de dosis múltiples (cohorte 2 y 3), cinco sujetos informaron cinco EA. Cuatro sujetos informaron cuatro EA después de la administración del fármaco y se consideró que estaban relacionados con el fármaco del estudio. Todos los EA fueron de intensidad leve y se resolvieron espontáneamente sin tratamiento.¹⁵

No hubo diferencia en la frecuencia de EA entre los grupos de tratamiento en la cohorte 2. En el estudio comparativo de EP tratado con esomeprazol (Cohorte 3), cuatro sujetos informaron seis EA. Se consideró que cinco de los EA estaban relacionados con el fármaco del estudio. Todos los EA fueron de intensidad leve, excepto un caso de dolor ocular de intensidad moderada informado por un sujeto. Todos los EA se resolvieron espontáneamente sin tratamiento.¹⁵

TABLA 1. DISEÑO DE ESTUDIO DE DOSIS ÚNICA Y DOSIS MÚLTIPLE.¹⁵

CARACTERÍSTICAS	COHORTE 1	COHORTE 2	COHORTE 3
Número de sujetos planeado	32 (n = 8 por cada dosis)	16 (n = 8 por cada dosis)	8
Producto en investigación	Tegoprazan: placebo (3:1)	Tegoprazan: placebo (3:1)	Esomeprazol
Dosis	50, 100, 200 y 400 mg	100 y 200 mg	40 mg
Procedimiento	Dosis únicas ascendentes	Dosis múltiples ascendentes	Dosis múltiples

Adaptado de: Han S, Choi HY, Kim YH, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751-759.

TABLA 2. RESUMEN DE LOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO SAD.¹⁵

DOSIS ÚNICA	PLACEBO		TEGOPRAZAN		
	(n = 8)	50 mg (n = 6)	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 6)
Aumento de la bilirrubina en sangre	1	0	0	0	0
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	0	0	1 (16.7)	0	0
Diarrea	0	0	0	1 (16.7)	0
Malestar abdominal	0	0	0	0	1 (16.7)
Dolor de cabeza	0	1 (16.7)	0	0	0
Mialgia	0	0	0	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	0	0	1 (16.7)	0	0

DOSIS MÚLTIPLE	PLACEBO	TEGOPRAZAN		ESOMEPRAZOL
	(n = 4)	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	40 mg (n = 7)
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	0	0	0	1 (14.3)
Malestar abdominal	0	0	0	1 (14.3)
Náusea	0	1 (16.7)	0	
Recuento de neutrófilos disminuido	0	2 (33.3)	0	
Dolor orofaríngeo	0	1 (16.7)	0	
Dolor de ojo	0	0	0	1 (14.3)
Pirexia	0	0	0	1 (14.3)

TODOS LOS DATOS SE PRESENTAN COMO EL NÚMERO DE SUJETOS (%).

Adaptado de: Han S, Choi HY, Kim YH, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751-759.

3.6 Efectos secundarios y adversos.

En el estudio realizado por el Dr. Kwang Jae Lee se evaluó la seguridad y tolerabilidad de esomeprazol y Tegoprazan, en este estudio trescientos pacientes recibieron al menos una dosis de un medicamento del estudio y se incluyeron en los análisis de seguridad. La mayoría de los EA (136/149, 91.3%) fueron de intensidad leve. Dos EA graves que se presentaron fueron lesión articular y cáncer de mama en el grupo de 50 mg de Tegoprazan que “definitivamente no estaban relacionados” con el fármaco en investigación.¹⁸ No hubo EA graves en los grupos de Tegoprazan y esomeprazol. Los porcentajes de pacientes con más de un EA fueron 28.3%, 23.5% y 30.3% en Tegoprazan 50 mg, Tegoprazan 100 mg y esomeprazol de 0 mg, respectivamente (Tabla 3). Los EA relacionados con el fármaco ($\geq 2\%$) se muestran en la Tabla 4. La dispepsia (2.0%) y la molestia torácica (2.0%) en los grupos de Tegoprazan, y el dolor de cabeza (4.0%) en el grupo de esomeprazol fueron los síntomas relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia EA (Tabla 4). Todos los EA desaparecieron espontáneamente sin ningún tratamiento. El porcentaje de pacientes con EA que dieron lugar a la interrupción prematura del tratamiento fueron del 2.9% en el grupo de 50 mg de Tegoprazan, del 2.9% en el grupo de 40 mg de esomeprazol y del 3.0% en el grupo de 100 mg de Tegoprazan. El dolor de cabeza (2% en el grupo de 40 mg de esomeprazol) fue el evento adverso más común que condujo a la interrupción.¹⁸ La tasa de EA graves fue del 2.0% en el grupo de 50 mg de Tegoprazan, del 2.0% en el grupo de 100 mg de Tegoprazan y del 1.0% en el grupo de 40 mg de esomeprazol. Los investigadores consideraron que todos los EA graves no estaban relacionados con la medicación del estudio. No se observaron cambios significativos en los signos vitales ni en los hallazgos del ECG durante el período de estudio.¹⁸

TABLA 3. RESUMEN DE EVENTOS ADVERSOS (EA) CON TEGOPRAZAN Y ESOMEPRAZOL.¹⁸

	TEGOPRAZAN				ESOMEPRAZOL		Valor p
	50 mg (n=99)		100 mg (n=102)		50 mg (n=99)		
	n (%)	[F]	n (%)	[F]	n (%)	[F]	
Cualquier EA	28 (28.3)	[43]	24 (23.5)	[55]	30 (30.3)	[51]	
EA relacionado con fármacos	10 (10.1)	[17]	5 (4.9)	[14]	11 (11.1)	[14]	
EA serio	2 (2.0)	[2]	2 (2.0)	[2]	1 (1.0)	[1]	
Muerte	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	
EA notificados con mayor frecuencia por clasificación de órganos y sistemas y término preferido							Valor p
Desórdenes gastrointestinales	10 (10.1)		9 (8.8)		10 (10.1)		0.9390 ^b
Diarrea	3 (3.0)		5 (4.9)		1 (1.0)		0.3093 ^b
Desórdenes del sistema nervioso	0 (0.0)		2 (2.0)		7 (7.1)		0.0087 ^c
Cefalea	0 (0.0)		2 (2.0)		6 (6.1)		0.0087 ^c
Infecciones e Infestaciones	6 (6.0)		8 (7.8)		9 (9.1)		0.7229 ^b
Infección viral del tracto respiratorio superior	4 (4.0)		6 (5.9)		6 (6.1)		0.7818 ^b

[F]: Frecuencia de EA; N-Representa el término preferido; Prueba de b: Prueba de Chi- cuadrada; c: Prueba exacta de Fisher.

Adaptado de: Lee KJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):864-872

TABLA 4. EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO (EA) RELACIONADOS CON EL FÁRMACO INFORMADOS POR AL MENOS EL 2% DE LOS PACIENTES EN CUALQUIER GRUPO DE TRATAMIENTO.¹⁸

Sistema de clase de órganos y sistemas/Término preferido	TEGOPRAZAN		ESOMEPRAZOL		Valor p
	50 mg (n = 99) n (%)	100 mg (n = 102) n (%)	40 mg (n = 99) n (%)		
Dispepsia	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)		0.5467
Malestar en el pecho	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		0.3245
Cefalea	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (4.0)		0.0196

a: Prueba exacta de Fisher.

Adaptado de: Lee KJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):864-872

3.7 Indicaciones.^{2,4,9-15}

Tegoprazan está indicado en el:

- Tratamiento del reflujo gastroesofágico erosivo.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico no erosivo.
- Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.
- Tratamiento en úlcera péptica y duodenal.
- Prevención secundaria de la gastropatía por AINEs (Enfermedad por reflujo no erosiva).
- Tratamiento en combinación para erradicar el *Helicobacter pylori* (cicatrización de la úlcera duodenal ocasionada por el *Helicobacter pylori*, prevención de las recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*).
- Prevención de recurrencia de úlceras pépticas por AINEs.
- Úlcera péptica idiopática.
- Prevención de hemorragias tardías por Disección Endoscópica de la Submucosa.
- Tratamiento del sangrado GI superior (no varicoso) y prevención de hemorragia.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal, hepática, población pediátrica y en adolescentes no ha sido establecida la eficacia y seguridad de Tegoprazan.

Población geriátrica: Tegoprazan debe administrarse cuidadosamente en estos pacientes dado que con frecuencia las funciones fisiológicas como las hepáticas o renales se encuentran disminuidas.

3.8 Interacciones farmacológicas.

La coadministración de Tegoprazan con amoxicilina/claritromicina resultó en más del doble de aumento de AUC y $C_{\text{máx}}$. Sin embargo, estas interacciones farmacocinéticas no fueron clínicamente significativas.²⁵

La exposición sistémica de atorvastatina y la incidencia de hipergastrinemia aumentó después de múltiples dosis de atorvastatina coadministrada con vonoprazan en personas sanas, pero no hubo evidencia de interacciones significativas cuando se coadministró atorvastatina con Tegoprazan.²⁶

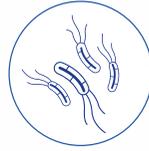
La presencia de ketoconazol, otros inhibidores de CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2D6 no disminuyó significativamente el metabolismo *in vitro* de Tegoprazan. Se detectaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de Tegoprazan, tetraciclina y bismuto después de la administración simultánea. Se consideró que estos cambios se debían principalmente al efecto farmacodinámico de Tegoprazan. No hubo diferencias significativas en la seguridad o la tolerabilidad cuando se usó la terapia cuádruple, incluido Tegoprazan, en comparación con las que se usaron cuando se usó la terapia triple con antibióticos. Por lo tanto, se puede proponer la terapia cuádruple con Tegoprazan en lugar de un IBP para tratamiento de la infección por *H. pylori*.²⁷

3.9 Dosis y vía de administración.

Dosificación:⁷



ERGE erosiva y no erosiva
50 mg, 1 vez por día por 4 semanas



Tratamiento de úlcera gástrica
50 mg, 1 vez por día por 8 semanas



Tratamiento de erradicación de *H. pylori* administrado con antibiótico en pacientes con úlcera péptica y/o gastritis atrófica crónica **50 mg**, 2 veces por día por 7 días + doble esquema de antibiótico de elección

4. ESTUDIOS CLÍNICOS.

Eficacia de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* de primera línea basada en un bloqueador de ácido competitivo de potasio (K) de siete días administrado con bismuto.²³

Objetivo: Determinar la eficacia de una terapia de erradicación de primera línea basada en un bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CABs) con bismuto en comparación con la terapia de primera línea basada en un inhibidor de la bomba de protones con bismuto.²³

Materiales y métodos: Los pacientes infectados con *H. pylori* sin experiencia previa en erradicación se inscribieron consecutivamente de enero a noviembre de 2020. Antes de la aprobación de la terapia de erradicación basada en P-CABs, la administración dos veces al día de un régimen que contenía 30 mg de lansoprazol, 1 g de amoxicilina, claritromicina 500 mg y citrato de potasio y bismuto 300 mg durante 7 días. Después de la aprobación, el lansoprazol se reemplazó con Tegoprazan (50 mg). La resistencia a la claritromicina se examinó en pacientes a los que se les realizó una biopsia gastroscópica en nuestro centro. La eficacia se evaluó mediante la prueba del aliento con 13C-urea.²³

Resultados: De los 381 pacientes sin erradicación previa, la erradicación tuvo éxito en el 88.3% (151/171) tratados con Tegoprazan y el 82.8% (140/169) tratados con lansoprazol en el análisis por protocolo ($p=0.151$). En el análisis por intención de tratar, las tasas de erradicación fueron del 78.8% (152/193) en el grupo de Tegoprazan y del 74.5% (140/188) en el grupo de lansoprazol ($p=0.323$). Se observó resistencia a la claritromicina en 30 (20.1%) de los 148 pacientes (74 de cada grupo), y solo cuatro de los 16 pacientes resistentes a la claritromicina en el grupo de Tegoprazan lograron una erradicación exitosa. La resistencia a la claritromicina [odds ratio (OR) = 42.1, intervalos de confianza (IC) del 95% = 12.6–141.0] y el cumplimiento deficiente del paciente (OR = 17.1, IC del 95% = 1.6–189.1) fueron factores de riesgo independientes para el fracaso de la erradicación.²³

Conclusión: En pacientes sin experiencia previa en erradicación, las tasas de éxito de erradicación para el régimen de terapia triple de primera línea de 7 días superaron el 82% con la administración de bismuto.²³

Puntos clave a destacar:

Tegoprazan demostró una mayor eficacia que lansoprazol en la erradicación de *Helicobacter pylori*: 88.3%.²³

Efecto de los alimentos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis oral única de tegoprazan.²⁸

Objetivo: Tegoprazan es un bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-AB) que está diseñado para tratar enfermedades relacionadas con el ácido a través de un mecanismo fundamentalmente diferente al de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Debido a que los IBPs inhiben solo la adenosina trifosfatasa H^+/K^+ de las células parietales activadas es necesario estimular las células parietales con una comida para obtener resultados óptimos. Por el contrario, los P-CABs pueden inactivar las bombas de protones sin activación ácida y unirse tanto a la adenosina trifosfatasa activada como a la inactivada.²⁸ Este estudio evalúa el efecto del consumo de alimentos sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de Tegoprazan después de una dosis oral única en hombres sanos.²⁸

Métodos: En este estudio cruzado abierto de 2 períodos, 24 hombres sanos fueron aleatorizados a 1 de 2 grupos de secuencia de tratamiento: administración de Tegoprazan en ayunas y administración de Tegoprazan en condiciones de alimentación. Los períodos de dosificación de ambos grupos de secuencias estuvieron separados por un período de lavado de 7 días. En cada período de dosificación, los participantes recibieron una dosis única de 200 mg de Tegoprazan seguida de un análisis farmacocinético y farmacodinámico.²⁸

Resultados: Después de la administración oral de 200 mg de Tegoprazan, la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó y se retrasó en condiciones de alimentación en comparación con las condiciones de ayuno. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el AUC y el tiempo de supresión del ácido gástrico (inhibición de la acidez integrada) durante 24 horas.²⁸

Conclusiones: Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de Tegoprazan son independientes del efecto de los alimentos; por lo tanto, Tegoprazan puede tomarse independientemente del consumo de alimentos. En comparación con los IBPs en donde la administración debe ser minutos antes de la ingesta de alimentos, debido a que el efecto antisecretor óptimo se produce cuando las células parietales son estimuladas al máximo por la ingestión de alimentos. Sin embargo, en algunos IBPs, incluidos **esomeprazol, lansoprazol y omeprazol**, la absorción y la biodisponibilidad disminuyen cuando los fármacos se administran con alimentos. Por lo tanto, estos IBPs se recetan con mayor frecuencia para tomarlos antes del desayuno y evitar la interacción entre alimentos y medicamentos (efecto de los alimentos). La administración de IBPs sin una comida o en un momento de dosificación menos efectivo puede resultar en una reducción de la eficacia terapéutica en muchos pacientes con ERGE.²⁸

Puntos clave a destacar:

Tegoprazan a diferencia de los IBPs se puede administrar con o sin alimentos sin alterar su farmacocinética y farmacodinamia.²⁸

Tegoprazan para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico.²⁰

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el trastorno gastrointestinal superior más común en los Estados Unidos. Aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son el pilar de la terapia para la ERGE y sus complicaciones, tienen varias limitaciones, incluida la resolución incompleta de los síntomas. Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CABs) se desarrollaron para abordar las limitaciones de los IBPs, así como la necesidad de mejorar los efectos antisecretorios. Tegoprazan, el P-CABs más nuevo, fue aprobado en 2018 en Corea del Sur para el tratamiento de la esofagitis erosiva (EE) y la enfermedad por reflujo no erosiva. Un inhibidor altamente selectivo de la ATPasa H⁺/K⁺, Tegoprazan también es seguro y efectivo para la motilidad y la ruptura nocturna del ácido.²⁰

Hay una serie de usos potenciales de Tegoprazan en una variedad de trastornos relacionados con el ácido, dada la eficacia clínica de los P-CABs. Si bien aún no se ha estudiado, el rápido inicio del efecto antisecretor de Tegoprazan puede hacerlo adecuado para la supresión de ácido a demanda y el alivio de los síntomas. Hay una serie de eventos adversos que probablemente estén relacionados con la supresión de ácido, observados en pacientes tomando agentes IBPs, que pueden tener un significado clínico potencialmente importante en pacientes que toman P-CABs como Tegoprazan.²⁰

Los agentes IBPs han mostrado una variedad de eventos adversos significativos, que incluyen absorción de nutrientes, osteoporosis, neumonía adquirida en la comunidad e infección entérica como *Clostridium difficile*, esto da una gran ventaja de seguridad a Tegoprazan.²⁰

Puntos clave a destacar:

Los P-CABs en especial de Tegoprazan demuestran una mayor eficacia y seguridad vs. los IBPs.²⁰

Supresión de ácido potente con IBPs y P-CABs: ¿Qué hay de nuevo?

El tratamiento de supresión del ácido ha revolucionado el manejo de los trastornos relacionados con el ácido desde la introducción de los antagonistas de los receptores H₂ (H₂-RA) y los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Sin embargo, ha habido una identificación creciente de necesidades de mejora en la terapia antisecretora, especialmente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la erradicación de *H. pylori*, la protección contra la aspirina (AAS), la lesión por fármacos inflamatorios no esteroideos (AINEs) y el manejo del sangrado gastrointestinal superior.²⁹

También ha habido un aumento de las publicaciones que abordan los problemas de seguridad de los fármacos antisecretorios. Las necesidades se han identificado como deficiencias de la farmacología de los IBPs de liberación retardada, que tienen vidas medias plasmáticas cortas, deben administrarse antes de una comida y muestran un control deficiente de la secreción ácida nocturna. Se han desarrollado IBPs de nueva generación, que incluyen dexlansoprazol de liberación modificada (MR), omeprazol de liberación instantánea (IR-omeprazol), mientras que también se han desarrollado preparaciones de liberación medida como Durasec™ o moléculas novedosas como tenatoprazol y logran un control superior del pH intragástrico, especialmente por la noche.



El mayor avance ha sido el desarrollo de fármacos bloqueadores del ácido competitivos de potasio (P-CABs) (Tegoprazan) que se unen de forma reversible a los iones K^+ y bloquean la enzima ATPasa H^+/K^+ , se pueden administrar independientemente de los alimentos, son reversibles, tienen un inicio de acción rápido y mantienen una elevación prolongada y constante del pH intragástrico.²⁹

Puntos clave a destacar:

- Tegoprazan puede administrarse libremente de los alimentos vs. IBPs.²⁹
- Tegoprazan tiene un inicio de acción más rápida que los IBPs.²⁹
- Tegoprazan mantiene una elevación del pH intragástrico constante y prolongada.²⁹

Terapia triple basada en Tegoprazan, un nuevo bloqueador de ácido competitivo de potasio (K), para el tratamiento de primera línea de la infección por *Helicobacter pylori*: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase III.²²

Objetivos: Examinar la eficacia y seguridad de Tegoprazan como parte de la terapia triple de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Métodos: Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y multicéntrico para evaluar si la triple terapia basada en Tegoprazan (50 mg) (TPZ) no era inferior a la triple terapia basada en lansoprazol (30 mg) (LPZ) (con amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg, todos administrados dos veces al día durante 7 días) para el tratamiento de *H. pylori*.²²

El criterio principal de valoración fue la tasa de erradicación de *H. pylori*. Se realizaron análisis de subgrupos de acuerdo con el genotipo 2C19 del citocromo P450 (CYP), la concentración inhibitoria mínima (MIC) de amoxicilina y claritromicina y las enfermedades gástricas subyacentes. Resultados: En total, 350 pacientes positivos para *H. pylori* fueron asignados aleatoriamente al grupo TPZ o LPZ. Las tasas de erradicación de *H. pylori* en los grupos TPZ y LPZ fueron 62.86% (110/175) y 60.57% (106/175) en un análisis por intención de tratar y 69.33% (104/150) y 67.33% (101/175) 150) en un análisis por protocolo (prueba de no inferioridad, $p=0.009$ y $p=0.013$), respectivamente. Los análisis de subgrupos según MIC o CYP2C19 no mostraron diferencias notables en la tasa de erradicación. Ambas terapias triples de primera línea fueron bien toleradas sin diferencias notables.²²

Puntos clave a destacar:

Tegoprazan es tan eficaz como la terapia triple basada en inhibidores de la bomba de protones y es tan seguro como la terapia de erradicación de *H. pylori* de primera línea.²²

Tratamiento farmacológico de la ERGE: ¿Dónde estamos ahora y a dónde vamos?⁵

La introducción de la inhibición del ácido en la práctica clínica ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, lo que ha llevado a la virtual abolición de la cirugía electiva para la enfermedad ulcerosa y ha relegado la cirugía antirreflujo a los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que no se tratan adecuadamente con tratamiento médico. Los inhibidores de la bomba

de protones (IBPs) son los fármacos antisecretores de elección para el tratamiento de la enfermedad por reflujo. Sin embargo, estos fármacos aún dejan algunas necesidades clínicas no cubiertas en la ERGE. La refractariedad a los IBPs es común y se observan síntomas persistentes hasta en 40 a 55% de los usuarios diarios de IBPs. Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CABs) superan claramente muchos de los inconvenientes y limitaciones no cubiertas por los IBPs, logrando una supresión de ácido rápida, potente y prolongada, ofreciendo la oportunidad de abordar muchas de las necesidades no satisfechas. En los últimos años, se ha reconocido cada vez más que la alteración de la integridad de la mucosa está implicada en la patogenia de la ERGE. Como consecuencia, la protección de la mucosa esofágica ha surgido como una vía terapéutica nueva y prometedora. Cuando los P-CABs se usan como medicamentos complementarios al tratamiento estándar, un creciente cuerpo de evidencia sugiere un beneficio adicional significativo, especialmente en el alivio de los síntomas que no responden a la terapia con IBPs. Por el contrario, los inhibidores de reflujo se consideran una promesa incumplida y los agentes procinéticos solo deben usarse caso por caso.⁵

Puntos clave a destacar:

- Tegoprazan tiene un inicio de acción más rápida que los IBPs.⁵
- Tegoprazan mantiene una supresión de ácido potente y prolongada.⁵
- Tegoprazan demuestra una eficacia superior vs. IBPs.⁵

Supresión del ácido gástrico durante la noche con Tegoprazan en comparación con vonoprazan o esomeprazol.³⁰

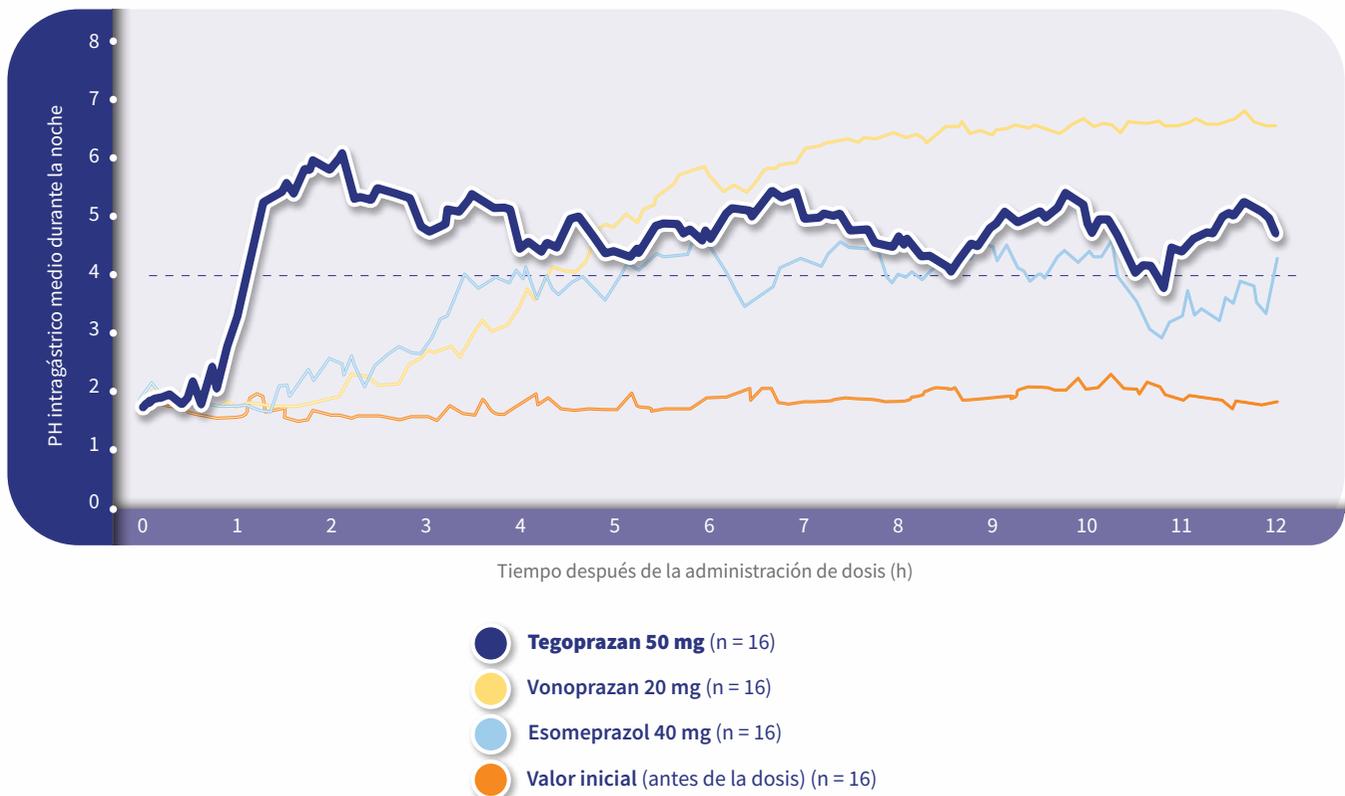
Objetivos: El avance del ácido nocturno se ha considerado una necesidad insatisfecha de los inhibidores de la bomba de protones. Se espera que Tegoprazan, un nuevo bloqueador de ácido competitivo de potasio (K), muestre propiedades mejoradas para esta necesidad insatisfecha. Este estudio tuvo como objetivo comparar la supresión de ácido durante la noche por Tegoprazan con la de vonoprazan o esomeprazol, y explorar el efecto de los fenotipos CYP2C19 sobre los efectos supresores de ácido.³⁰

Métodos: Se realizó un estudio cruzado aleatorizado, abierto, de 3 períodos y 6 secuencias. Se administró una sola dosis oral de Tegoprazan 50 mg, vonoprazan 20 mg o esomeprazol 40 mg por la noche en cada período. El pH intragástrico continuo se controló al inicio del estudio y después de cada dosis. Resultados: Dieciséis sujetos sanos (6 metabolizadores rápidos CYP2C19, 5 metabolizadores intermedios, 5 metabolizadores lentos) completaron el estudio. Después de una dosis única de Tegoprazan, el pH intragástrico aumentó más rápidamente a más de 4 en aproximadamente 1 hora en comparación con los otros tratamientos, y el pH intragástrico elevado se mantuvo estable durante la noche.

Tegoprazan exhibió supresión ácida durante la noche durante un tiempo leve pero no significativamente mayor que el vonoprazan y mayor que el esomeprazol; El porcentaje (%) de tiempo a $\text{pH} \geq 4$ por la noche fue del 66.0%, 60.5% y 36.1% para Tegoprazan, vonoprazan y esomeprazol, respectivamente. La supresión de ácido durante la noche por Tegoprazan y vonoprazan no dependió de los fenotipos CYP2C19, mientras que esomeprazol tendió a estar influenciada por los fenotipos CYP2C19.³⁰

Ki-CAB® PRODUJO UNA SUPRESIÓN DE ÁCIDO NOCTURNO DE MANERA MÁS RÁPIDA, POTENTE Y SOSTENIDA.³⁰

PERFILES MEDIOS DE PH INTRAGÁSTRICO - TIEMPO DURANTE LA NOCHE



Adaptado de: Yang E, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3288-3296. **Diseño del estudio:** ensayo clínico en Fase I de un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de 3 periodos y 6 secuencias para comparar la supresión de ácido durante la noche por Tegoprazan con la de vonoprazan o esomeprazol y para explorar el efecto de los fenotipos de CYP2C19 sobre los efectos supresores de ácido.

Conclusión: Además, Tegoprazan no mostró dependencia del fenotipo CYP2C19 en la supresión ácida. Sugiere el potencial de Tegoprazan, especialmente en la prevención de la irrupción del ácido nocturno.³⁰

Puntos clave a destacar:

Tegoprazan produjo una supresión ácida nocturna más rápida, potente y bien sostenida en comparación con vonoprazan o esomeprazol cuando se administró por la noche.

Tegoprazan no mostró dependencia del fenotipo CYP2C19 en la supresión ácida.³⁰

Ensayo aleatorizado de fase 3: Tegoprazan, un nuevo bloqueador de ácido competitivo de potasio (K), vs. esomeprazol en pacientes con esofagitis erosiva.¹⁸

Antecedentes: Tegoprazan es un bloqueador de ácido novedoso competitivo de potasio (K) que tiene un inicio de acción rápido y puede controlar el pH gástrico durante un período prolongado, lo que podría ofrecer un beneficio

clínico en los trastornos relacionados con el ácido. Objetivo: Confirmar la no inferioridad de Tegoprazan frente a esomeprazol en pacientes con esofagitis erosiva (EE).¹⁸

Métodos: En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de comparación de grupos paralelos, 302 pacientes coreanos con EE confirmado por endoscopia (clasificación de Los Ángeles Grados A-D) fueron asignados al azar a Tegoprazan (50 o 100 mg) o esomeprazol (40 mg) en grupos de tratamiento durante 4 u 8 semanas. El criterio principal de valoración fue la proporción acumulada de pacientes con EE curada confirmada por endoscopia hasta 8 semanas después del inicio del tratamiento. También se evaluaron los síntomas, la seguridad y la tolerabilidad.¹⁸

Resultados: Las tasas de curación acumuladas en la semana 8 fueron 98.9% (91/92), 98.9% (90/91) y 98.9% (87/88) para Tegoprazan 50 mg, Tegoprazan 100 mg y esomeprazol 40 mg, respectivamente. Ambas dosis de Tegoprazan no fueron inferiores a esomeprazol 40 mg. La incidencia de eventos adversos fue comparable entre los grupos y Tegoprazan fue bien tolerado.¹⁸

Puntos clave a destacar:

La administración una vez al día de 50 o 100 mg de Tegoprazan mostró una eficacia no inferior en la cicatrización de la EE y tolerabilidad a la de 40 mg de esomeprazol.¹⁸

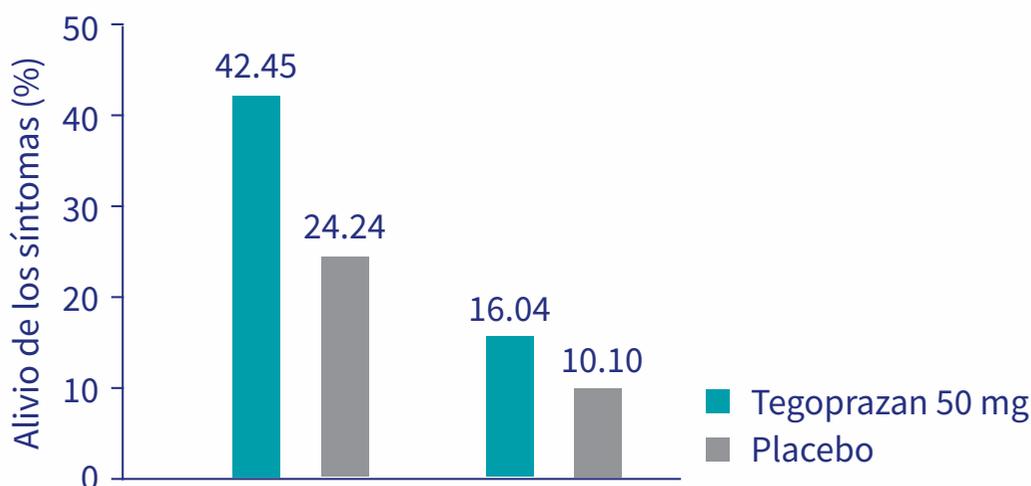
Ensayo clínico aleatorizado: comparación de Tegoprazan y placebo en la enfermedad por reflujo no erosiva.²¹

Antecedentes: Tegoprazan es un bloqueador de ácido competitivo de potasio (K) novedoso de acción rápida y prolongada que suprime la secreción de ácido gástrico, lo que podría beneficiar a los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), un tipo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Objetivo: evaluar los perfiles de eficacia y seguridad de Tegoprazan en comparación con los de un placebo en pacientes coreanos con ERNE.²¹

Métodos: En este estudio multicéntrico de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, 324 pacientes coreanos con ERNE fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: Tegoprazan 50 mg, Tegoprazan 100 mg y placebo. Estos medicamentos se administraron una vez al día durante 4 semanas. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con resolución completa de los síntomas principales (acidez estomacal y regurgitación) durante los últimos 7 días del período de tratamiento de 4 semanas. También se evaluaron otros resultados relacionados con la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad.²¹

Resultados: Entre todos, el 42.5% (45/106), el 48.5% (48/99) y el 24.2% (24/99) de los pacientes mostraron una resolución completa de los síntomas principales en la semana 4 después de recibir Tegoprazan 50 mg, Tegoprazan 100 mg y placebo, respectivamente. Ambas dosis de Tegoprazan mostraron una eficacia superior al placebo ($P = 0.0058$ y $P = 0.0004$, respectivamente). Las tasas de resolución completa de la acidez estomacal y las proporciones de días sin acidez estomacal (como otros resultados de eficacia) fueron significativamente más altas en ambos grupos de Tegoprazan que en el grupo de placebo ($P < 0.05$ para todos). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento.²¹

PORCENTAJE DE PACIENTES CON RESOLUCIÓN COMPLETA DE LOS SÍNTOMAS PRINCIPALES (ARDOR DE ESTÓMAGO Y REGURGITACIÓN)²¹



Adaptado de: Kim SH, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):402-411

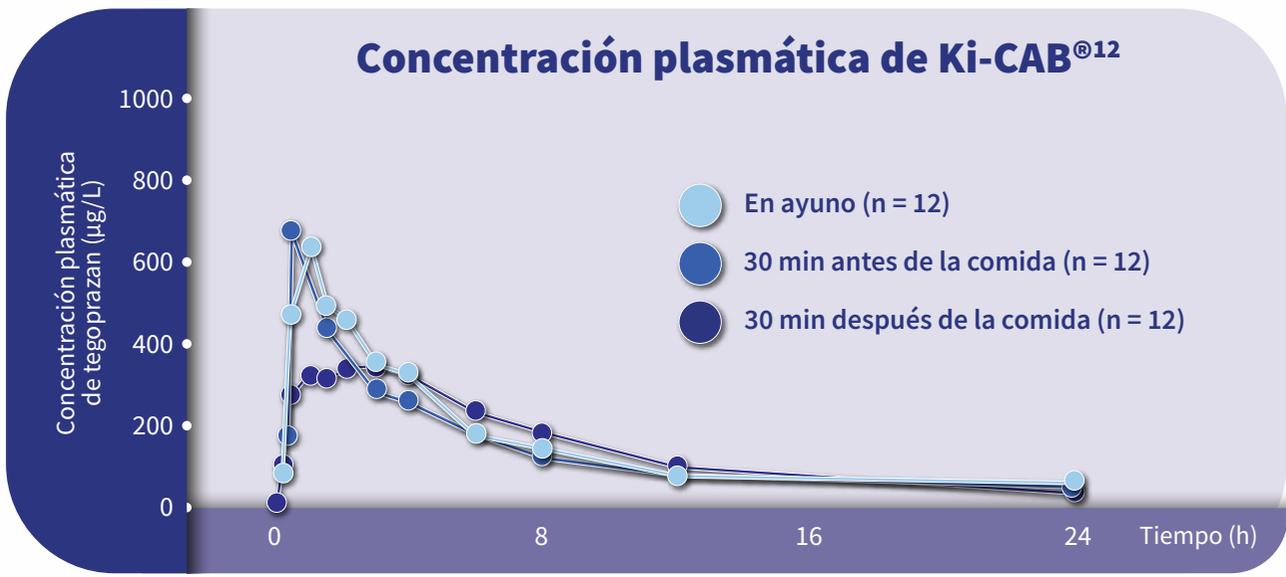
Puntos clave a destacar:

Tegoprazan 50 y 100 mg mostró una eficacia terapéutica superior al placebo, así como un perfil de seguridad favorable en pacientes con ERNE.²¹

Efecto del horario de las comidas sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de Tegoprazan en voluntarios sanos de sexo masculino.²⁸

Tegoprazan, un nuevo bloqueador de ácido competitivo de potasio (K), se usa para tratar enfermedades relacionadas con el ácido. Sin embargo, no hay información sobre los perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de la dosis comercializada de Tegoprazan en varios horarios de comidas en ayunas y con alimentos. El estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto del horario de las comidas en las farmacocinéticas y farmacocinéticas de Tegoprazan 50 mg después de una sola administración en sujetos masculinos sanos. Se realizó un estudio cruzado abierto, de dosis única, de tres tratamientos y de tres períodos. A un total de 12 sujetos se les administró por vía oral una dosis única de 50 mg de Tegoprazan entre varias condiciones: en ayunas, 30 minutos antes o 30 minutos después de una comida rica en grasas. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron mediante el método no compartimental. Se realizó pHmetría intragástrica continua de 24 h para análisis de PD. La PK y la PD de Tegoprazan se compararon entre los distintos horarios de las comidas. En comparación con la condición de ayuno, el perfil farmacocinético de Tegoprazan fue similar cuando se administró 30 minutos antes de una comida rica en grasas; sin embargo, se observó una absorción retardada con una exposición sistémica similar cuando se administró 30 minutos después de una comida rica en grasas. La magnitud de la supresión de ácido evaluada a través de los parámetros de PD aumentó cuando se administró 30 minutos después de una comida rica en grasas en comparación con el estado de ayuno y cuando se administró 30 minutos antes de una comida rica en grasas. Sin embargo, la mayor diferencia en la supresión de ácido no fue clínicamente significativa. El horario de las comidas no tuvo un efecto clínicamente significativo en la PK y PD de Tegoprazan 50 mg. Por lo tanto, la dosis comercializada de Tegoprazan podría administrarse independientemente del horario de las comidas.²⁸

SE PUEDE TOMAR CON O SIN ALIMENTOS CADA 24 HORAS.²⁸



- El perfil farmacocinético de Ki-CAB[®] 50 mg fue similar cuando se tomó:
 - 30 minutos antes de la comida
 - En ayuno
- El nivel del área bajo la curva (ABC) fue similar en ambas tomas.

Adaptado de: Yoon DY, et al. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):934-941. **Diseño del estudio:** ensayo clínico en Fase I de un estudio abierto, cruzado, de una sola dosis, de tres tratamientos y con tres períodos para valorar el efecto de la hora de la comida sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de Tegoprazan 50 mg, después de una sola administración en sujetos sanos de sexo masculino.

Puntos clave a destacar:

Tegoprazan puede ser administrado con o sin alimentos sin alterar su farmacocinética y farmacodinamia.²⁸

La coadministración de vonoprazan, no de Tegoprazan, afecta la farmacocinética de la atorvastatina en sujetos masculinos sanos.²⁶

El bloqueador de ácido competitivo de potasio (K) es una nueva clase de fármacos que inhiben el ácido gástrico. Es controvertido que vonoprazan mostró actividades inhibitoras del citocromo P450 3A4. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la farmacocinética (PK) de atorvastatina y la seguridad cuando se administró atorvastatina sola y coadministrada con vonoprazan o Tegoprazan. Se llevó a cabo un estudio cruzado de replicación parcial, abierto, de dosis múltiples, 3 intervenciones, 4 secuencias, 4 períodos, y tres intervenciones fueron; uno es atorvastatina administrada por vía oral 40 mg solo una vez al día durante 7 días, otro es atorvastatina coadministrada con vonoprazan 20 mg y el otro es atorvastatina coadministrada con Tegoprazan 50 mg. Las muestras de sangre FC se recogieron hasta 24 horas después de la última dosis, y los parámetros FC de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina y atorvastatina lactona se estimaron mediante un método no compartimental. Se evaluó la seguridad, incluidos los



efectos adversos, eventos y pruebas de laboratorio clínico. Un total de 28 sujetos completaron el estudio. Cuando se coadministró atorvastatina con vonoprazan, las exposiciones sistémicas de atorvastatina y atorvastatina lactona aumentaron significativamente y la relación metabólica de 2-hidroxiatorvastatina disminuyó significativamente. Solo se produjo hipergastrinemia cuando se coadministró atorvastatina con vonoprazan. Sin embargo, los perfiles de concentración plasmática de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina y atorvastatina lactona fueron similares cuando atorvastatina se administró sola o coadministrada con Tegoprazan.²⁶

Puntos clave a destacar:

Después de múltiples dosis de atorvastatina coadministradas con vonoprazan en sujetos sanos, aumentó la exposición sistémica de atorvastatina y la incidencia de hipergastrinemia. Sin embargo, con Tegoprazan no se observaron esas interacciones.²⁶

Tegoprazan y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

El estudio de Son M y cols. encontró que el Tegoprazan, un P-CAB, exhibe una supresión del ácido gástrico más fuerte y reversible que los IBPs tradicionales. Sin embargo, se desconocía el efecto de Tegoprazan sobre la inflamación intestinal. Según los informes, la administración de IBPs a largo plazo aumenta y exacerba la gravedad de la EII. Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en demostrar que Tegoprazan mejora potencialmente la inflamación intestinal al mejorar la integridad de la barrera epitelial intestinal, aumentar los niveles de Tregs y modular la composición de la microbiota intestinal, como lo demuestran los experimentos *in vitro* e *in vivo*. Además, se determinó que Tegoprazan promueve el crecimiento de un miembro particular de las bacterias comensales, *B. vulgatus*, que contribuye de manera crucial a la supresión de microorganismos patógenos. Específicamente, estos hallazgos brindan información crítica sobre las posibles estrategias de tratamiento que utilizan IBPs y P-CABs en la EII, aunque los mecanismos detallados que subyacen a los cambios descritos justifican una caracterización adicional.³¹

Puntos Clave a Destacar:

- Los IBPs pueden desarrollar disbiosis³¹
- Tegoprazan mejora la integridad de la barrera intestinal³¹
- Tegoprazan protege la microbiota intestinal³¹
- Tegoprazan mejora potencialmente la inflamación intestinal³¹

5. Ki-CAB® (TEGOPRAZAN).

**ALTA ESTABILIDAD
CON EL ÁCIDO
GÁSTRICO^{5,6}**



RAPIDEZ DE ACCIÓN^{5,32}

- Alcanza pH intragástrico ≥ 4 en 0.5 ~ 1 hora
- Máxima eficacia desde el 1^{er} día



**BAJO POTENCIAL
DE INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS^{26,30,35,36}**



**CONTROL NOCTURNO
DEL ÁCIDO³⁰**



**CONTROL SOSTENIDO
DEL ÁCIDO GÁSTRICO³⁴**

Óptimo desempeño como
coadyuvante para la
erradicación de *H. pylori*



**SE PUEDE TOMAR
CON O SIN
ALIMENTOS^{28,33}**



**PRIMER BLOQUEADOR DE ÁCIDO COMPETITIVO DE POTASIO PARA EL
TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS AL ÁCIDO QUE OFRECE:**



Potencia, porque actúa sobre
el sitio de unión de K⁺ de las
bombas **activas/inactivas**
elevando el PH >4 .²⁰



Alivio con **rapidez a los
30 min** a partir de la
primera toma.^{15,20}



Efecto sostenido por
24 horas evitando la
hiperacidez nocturna
y sin efecto rebote.^{15,30,37}



1 toma al día
con o sin alimentos,
a cualquier hora.³⁸

6. REFERENCIAS:

1. M1. Martínez M. *et al.* Nuevos conceptos fisiológicos de la enfermedad ácido péptica. AMC, Camagüey 2010;14(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-552010000300021&lng=es&nrm=iso.
2. Lazcano-Becerra M, Velarde-Ruiz VJA, Aldana-Ledesma JM, *et al.* Evolución de los fármacos antisecretores: Farmacología y usos clínicos. *Rev Med MD.* 2018;9.10(2):174-184.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193.
4. Sunwoo J, Oh J, Moon SJ, *et al.* Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of DWP14012, a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(2):206-218.
5. Scarpignato C, Hongo M, Wu JCY, *et al.* Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going?. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):193-212. doi:10.1111/nyas.14473.
6. Oshima T, Miwa H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):334-344. doi:10.5056/jnm18029.
7. Ki-CAB® Información para prescribir. Carnot®.
8. Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(7):794-809. doi:10.1111/apt.16295.
9. Yatime L, Buch-Pedersen MJ, Musgaard M, *et al.* P-type ATPases as drug targets: tools for medicine and science. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1787(4):207-220. doi:10.1016/j.bbabi.2008.12.019.
10. Tanaka S, Morita M, Yamagishi T, . Structural Basis for Binding of Potassium-Competitive Acid Blockers to the Gastric Proton Pump. *J Med Chem.* 2022;65(11):7843-7853. doi:10.1021/acs.jmedchem.2c00338.
11. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364:275-286.
12. Kim DK, Lee KH, *et al.* Effects of Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;369(3)318-327. doi 10.1124/jpet.118.254904.
13. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 23582846, Tegoprazan. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tegoprazan>. Accessed Dec. 19, 2022.
14. World Health Organization. (2021). WHO Drug Information 2020, vol. 34, 4 [full issue]. WHO Drug Information, 34(4):802-1102. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340683>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Accessed Dec. 19, 2022.
15. Han S, Choi HY, Kim YH, *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751-759.
16. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev.* 2020;100(2):573-602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019.
17. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):845-852. doi:10.1177/1756283X16668093.
18. Lee KJ, Son BK, Kim GH, *et al.* Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):864-872. doi:10.1111/apt.15185.
19. Cho YK, Choi M-G, Choi SC, *et al.* Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:789-797.
20. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Tegoprazan to treat gastroesophageal reflux disease. *Drugs Today (Barc).* 2020;56(11):715-721. doi: 10.1358/dot.2020.56.11.3202811.
21. Kim S H, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2021;54(4):402-411.
22. Choi YJ, Lee YC, Jang JY, *et al.* Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker, for First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III. Clinical Trial. *Gut Liver.* 2022;16(4):535-546. doi: 10.5009/gnl220055.
23. Kim JY, Lee SY, Park HS, *et al.* Efficacy of Seven-Day Potassium-Competitive Acid Blocker-Based First-Line Helicobacter Pylori Eradication Therapy Administered with Bismuth. *Yonsei Med J.* 2021;62(8):708-716. doi: 10.3349/ymj.2021.62.8.708.
24. Scarpignato C, Hunt RH. Acid Suppressant Therapy: a Step Forward with Potassium-Competitive Acid Blockers. *Curr Treat Options Gastro* 2021;19(94-132). <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00330-x>.
25. Ghim J, Chin MC, Jung J, Lee J, Kim S, Kim B, Shin J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tegoprazan co-administered with amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects. *The*

Journal of Clinical Pharmacology. 2020 doi:10.1002/jcph.1805. **26.** Hwang S, Ko JW, Lee H, Kim S, Kim B, Song GS, Kim J. Co-Administration of Vonoprazan, Not Tegoprazan, Affects the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Male Subjects. *Front Pharmacol*. 2021; 12:754849. doi: 10.3389/fphar.2021.754849. **27.** Jeon JY, Kim SY, Moon SJ, Oh K, Lee J, Kim B, Song GS, Kim MG. Pharmacokinetic Interactions between Tegoprazan and Metronidazole/Tetracycline/Bismuth and Safety Assessment in Healthy Korean Male Subjects. *Clin Ther*. 2021;43(4):722-734. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.01.026. **28.** Yoon DY, Sunwoo J, Shin N, Kim AR, Kim B, Song GS, Jang IJ, Lee S. Effect of meal timing on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tegoprazan in healthy male volunteers. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):934-941. doi: 10.1111/cts.12958. **29.** Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):570-590. doi: 10.1007/s11938-018-0206-y. **30.** Yang E, Kim S, Kim B, Kim B, Kim Y, Park SS, Song GS, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3288-3296. doi:10.1111/bcp.15268. **31.** Son M, et al. Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Tegoprazan, Protects Against Colitis by Improving Gut Barrier Function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369:318-327. **32.** Physician. Últimos hallazgos en el tratamiento de la ERGE y el papel de K-CAB. Consultado en abril 2023. Disponible en: http://physician.or.kr/Down/CommunityBoard/GERD_%C4%A1%B7%E1%C0%C7_%C3%D6%BD%C5%C1%F6%B0%DF_%B9%D7_K-CAB%C0%C7_%BF%AA%C7%D2.pdf. **33.** Chey WD, Mody RR, Wu EQ, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1869-1878. **34.** Informe del estudio clínico de [CJ_APA_107]. **35.** Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;S3:27-36. **36.** Moon SJ, Shin N, Kang M, Kim B, Kim MG. Pharmacokinetic Interactions Between Tegoprazan and Naproxen, Aceclofenac, and Celecoxib in Healthy Korean Male Subjects. *Clin Ther*. 2022;44(7):930-944.e1. **37.** Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study [published online ahead of print, 2022 Nov 1]. *Gut Liver*. 2022;10.5009/gnl220050. **38.** Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of Tegoprazan. *Clin Ther*. 2021;43(8):1371-1380.

7. ABREVIATURAS

IBPs: Inhibidores de la bomba de Protones; **H⁺:** Hidrogeno; **K⁺:** Potasio; **ATPasa:** Adenosín Trifosfatasa; **ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico; **FDA:** Food and Drug Administration; **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence; **CYP2C19:** Citocromo P2C19; **CYP:** Citocromo; **PK:** Índice Farmacocinético; **PD:** Índice Farmacodinámico; **AINEs:** Antiinflamatorios no Esteroides; **ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; **P-CABs:** Bloqueadores de ácido competitivos de potasio; **HCl:** Ácido Clorhídrico; **mmol/L:** Milimoles por litro; **pH:** Medida del grado de acidez o alcalinidad de una sustancia o una solución; **H₂:** Receptor de Histamina; **H₃:** Receptor de Histamina; **ATC:** Es una unidad de medida estandarizada del consumo de fármacos; **HPLC:** Cromatografía líquida; **C_{máx}:** Concentración máxima; **T_{máx}:** Tiempo máximo; **AUCO:** Área Bajo La Curva; **AUC:** Área Bajo La Curva; **IC_{máx}:** Intervalo de Confianza; **EA:** Evento Adverso; **ECG:** Electro Cardiograma; **H₂-RA:** Inhibidor de los receptores H₂ de la histamina o antagonista H₂; **MIC:** Concentración Mínima Inhibitoria; **ERNE:** Enfermedad por Reflujo No Erosiva.

Ki-CAB[®]

Tegoprazan 50mg

