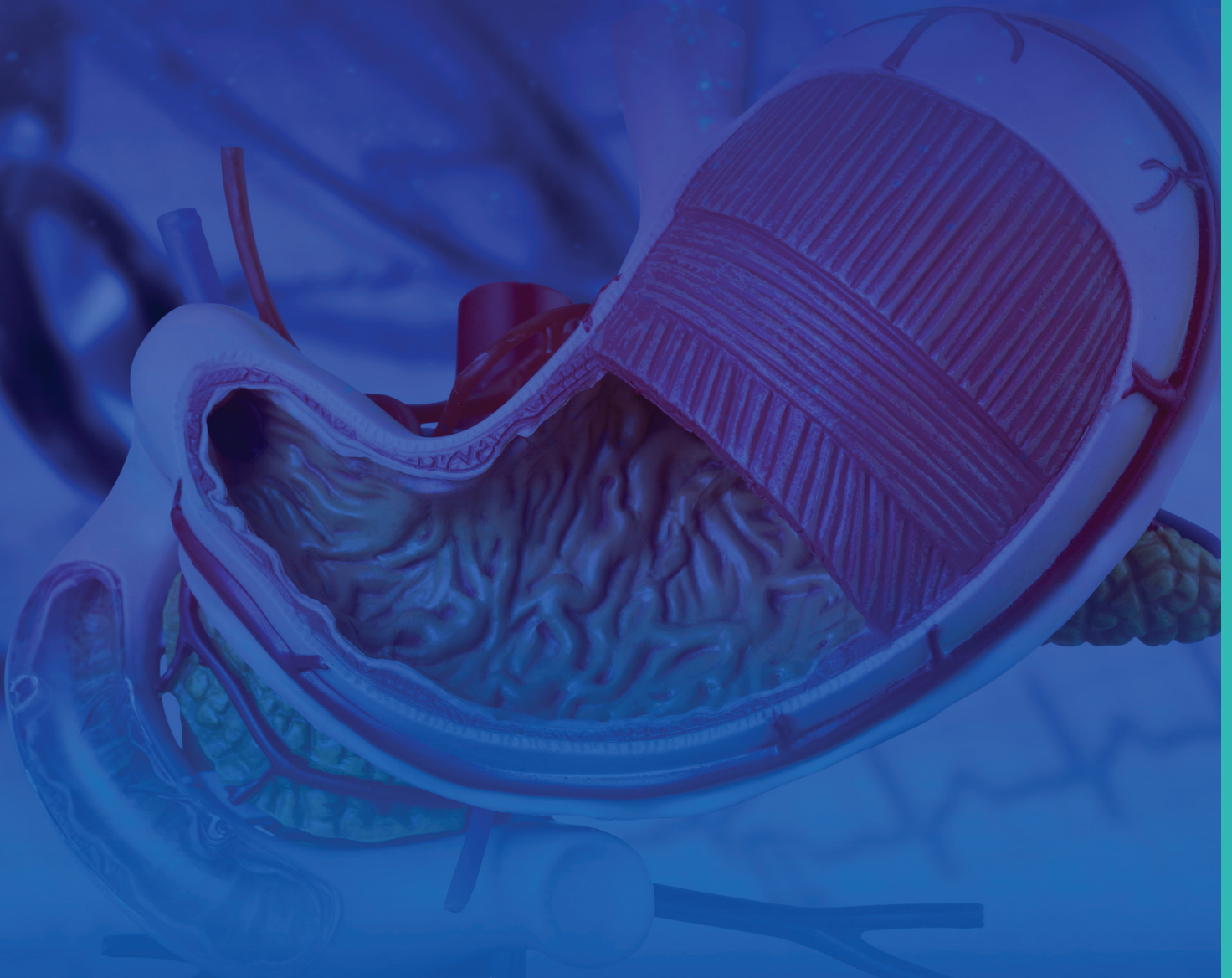


FISIOLOGÍA DE LA CÉLULA PARIETAL GÁSTRICA TEGOPRAZAN¹

FASCÍCULO 1



Ki-CAB[®]

Tegoprazan 50mg

CARNOT[®]
LABORATORIOS



DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS

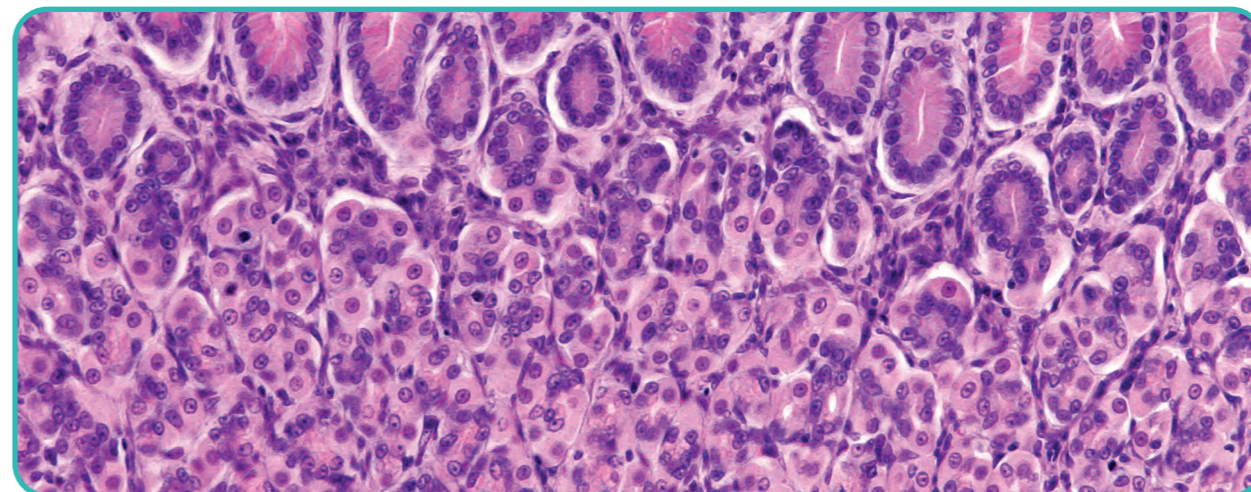
- Egresado de la Universidad La Salle.
- Especialidad de Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopía en el INCMNSZ.
- Realizó su Research Fellowship en Motilidad Gastrointestinal en la Clínica Mayo en Rochester Minnesota.
- Actualmente es Jefe de la Unidad de Neurogastroenterología y del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal del Depto. de Gastroenterología del INCMNSZ.
- Director del Centro de Entrenamiento de la Ciudad de México por la Organización Mundial de Gastroenterología.
- Fundador de la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad.
- Profesor Titular de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal en la UNAM.

FISIOLOGÍA DE LA CÉLULA PARIETAL GÁSTRICA TEGOPRAZAN¹

ASPECTOS CLÍNICOS DESTACADOS



El artículo resume la compleja literatura relacionada con **la fisiología y biología celular de la secreción ácida en la célula gástrica parietal y el impacto de la farmacología dirigida hacia la manipulación terapéutica de esta secreción.** Adicionalmente, aborda el papel de las células gástricas parietales como una fuente de factores de crecimiento y en la regulación de la homeostasis gástrica.



El ácido clorhídrico (HCl) que las células parietales secretan, genera un entorno fuertemente ácido en la luz gástrica (pH <2) **que mata las bacterias que llegan al estómago**, facilita la digestión de los alimentos y promueve la absorción de minerales, incluidos el fosfato, el calcio y el hierro.



Los niveles altos de secreción ácida también son potencialmente dañinos para la integridad de la mucosa gastroduodenal, por lo tanto, **es necesario mantener un equilibrio** entre la secreción de ácido y los mecanismos de protección de la mucosa.

Por esa razón, la secreción de las células parietales está eficientemente regulada por numerosos mecanismos que incluyen la estimulación vagal y la secreción de gastrina, histamina, grelina, somatostatina y péptido similar al glucagón tipo 1, entre otros agonistas y antagonistas. **La estricta regulación de la función de las células parietales asegura la secreción adecuada de HCl.**

CARACTERIZACIÓN DE LA H⁺/K⁺-ATPasa¹

La secreción de ácido gástrico por las células parietales se logra a través del transporte de hidrogeniones por medio de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa. Esta enzima extruye protones citoplasmáticos contra un fuerte gradiente de concentración, mientras transporta potasio extracelular a las células parietales, lo que da como resultado un intercambio iónico electroneutro.



El tráfico dinámico de membranas en las células parietales gástricas, regula la actividad de la secreción de ácido en la luz a través de la H⁺/K⁺-ATPasa.

En las células parietales en reposo, la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica está presente en las tubulovesículas. Tras la estimulación, las membranas que la contienen se fusionan con los canalículos secretores apicales para formar estructuras similares a microvellosidades con una superficie secretora expandida (FIGURA 1). La presencia de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa en la membrana canalicular apical permite la secreción de iones de hidrógeno.

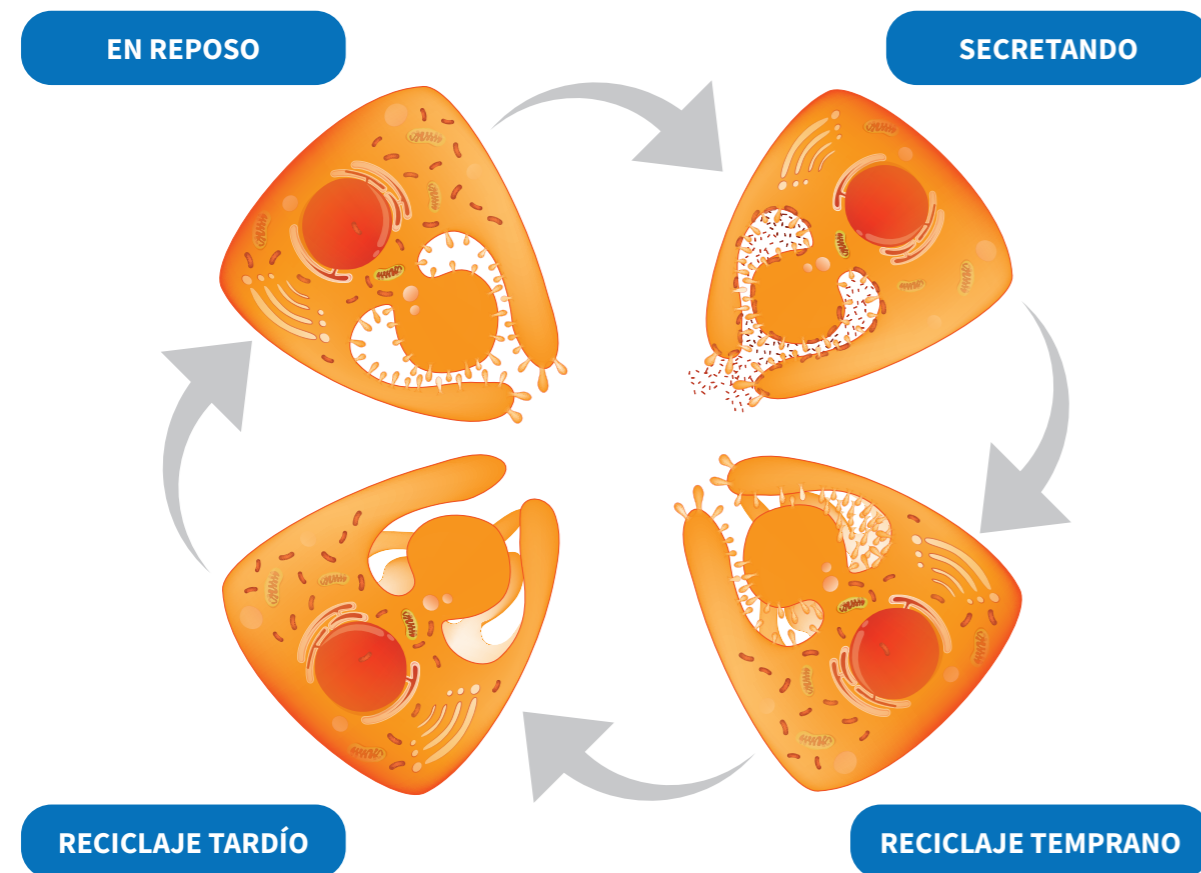


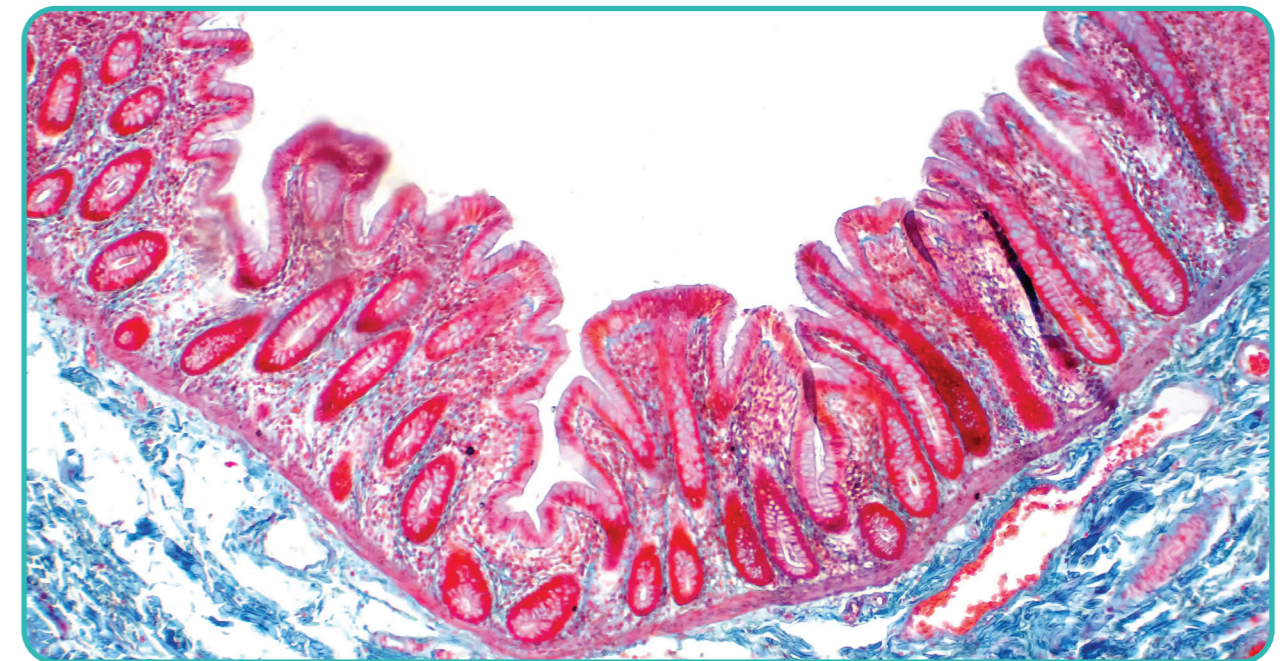
FIGURA 1. Cambios morfológicos en las células parietales que acompañan a la secreción de ácido gástrico. En estado de reposo, las células parietales contienen muchas mitocondrias, numerosos túbulos y canalículos intracelulares colapsados. Tras la estimulación, la exocitosis da como resultado la fusión de las tubulovesículas ricas en H⁺/K⁺-ATPasa con el canalículo intracelular, lo que resulta en una membrana canalicular secretora expandida y el alargamiento de estructuras similares a las microvellosidades apicales. Después de la estimulación, se produce la endocitosis para recuperar la H⁺/K⁺-ATPasa y reciclar la membrana para generar tubulovesículas en estado de reposo, así como para prepararse para el próximo estímulo.

ANÁLISIS FUNCIONAL¹

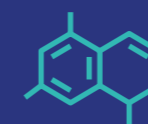


La secreción de ácido a través de la activación de la H⁺/K⁺-ATPasa, requiere cambios morfológicos en la célula para formar los canalículos expandidos resultantes de la fusión de las tubulovesículas que contienen H⁺/K⁺-ATPasa en la membrana apical y la inserción de la bomba en los canalículos.

La enzima H⁺/K⁺-ATPasa funciona como un heterodímero oligomérico fuera de fase, por lo tanto, si un heterodímero está en forma E1, el otro necesariamente está en forma E2 (FIGURA 2). La conformación E1 se une al hidrogenión desde el lado citoplasmático con alta afinidad (sitio de iones adentro), mientras que la forma E2 (sitio de iones afuera), tiene una baja afinidad por el H⁺ y una alta afinidad por el K⁺ en la luz.



En la conformación E1, un hidrogenión se une a la región citoplasmática de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa. MgATP fosforila la subunidad catalítica de la H⁺/K⁺-ATPasa e inicia un cambio conformacional. El sitio de unión de los iones, que antes estaba orientado hacia el citoplasma, se altera de modo que el hidrogenión queda expuesto a la región extracitoplasmática (forma E2P).



En la forma E2P, el ion de hidrógeno se libera en la luz gástrica; al mismo tiempo, el K⁺ extracitoplasmático se une al sitio de unión de los iones, lo que lleva a la desfosforilación de la subunidad catalítica para formar la conformación E2K.

La forma E2K se convierte en E1K con el sitio de potasio ahora frente al citoplasma. El K^+ se libera del sitio de unión de los iones después de la unión del MgATP (**FIGURA 2**). De esta manera, el ciclo catalítico de la H^+/K^+ -ATPas permite el bombeo de iones de hidrógeno fuera de las células parietales, al tiempo que facilita la captación de iones K^+ .

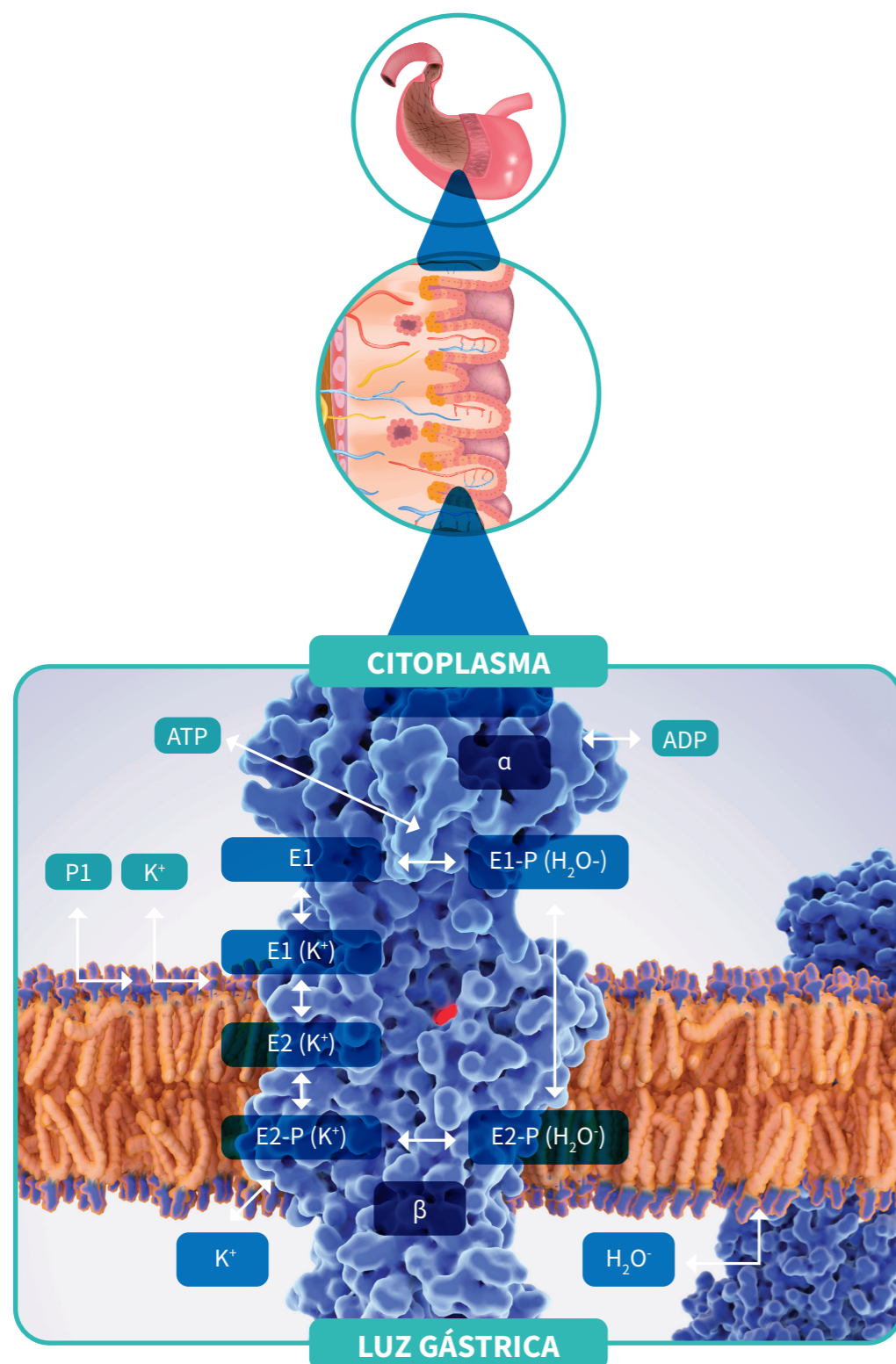


FIGURA 2. Cambios conformacionales de la H^+/K^+ -ATPasa. La fosforilación y desfosforilación de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica generan modificaciones conformacionales que facilitan el transporte de H_3O^+ fuera de las células parietales simultáneamente con la entrada de K^+ .

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES¹

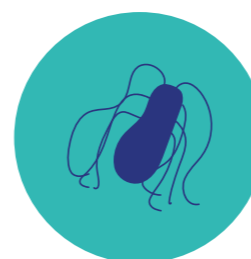


Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen una clase de compuestos que inhibe la secreción de ácido gástrico a través de la unión covalente con la H^+/K^+ -ATPasa. Debido a su unión irreversible a la bomba de protones, tienen la ventaja de un mayor tiempo de inhibición del ácido gástrico en comparación con los antagonistas de los receptores H_2 .

Los IBP se acumulan en el canalículo secretor de las células parietales después de la protonación de la piridina. Después de una segunda protonación en la superficie de la H^+/K^+ -ATPasa, los IBP se activan y forman enlaces disulfuro con una o más cisteínas accesibles.



Todos los IBP reaccionan con la cisteína 813 en la subunidad de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica; la reacción de estos con la cisteína 813 detiene a la enzima H^+/K^+ -ATPasa en la configuración E2.



Aunque el advenimiento de los IBP fue un avance significativo sobre el uso de los bloqueadores de los receptores de histamina H_2 , estos fármacos no satisfacen las necesidades de varios trastornos relacionados con el ácido, incluida la enfermedad por reflujo no erosiva, la esofagitis erosiva grave, la úlcera por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la erradicación de la infección por *H. pylori* y la hemorragia del tracto gastrointestinal superior.

BLOQUEADORES DE ÁCIDO COMPETITIVOS DE POTASIO¹

Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB) o antagonistas de la bomba de ácido (APA) representan una nueva clase terapéutica de fármacos antisecretores del ácido gástrico más efectivos que los IBP. Esta clase de fármacos produce una inhibición rápida, eficaz y reversible de la secreción de HCl.



Los P-CAB inhiben la secreción de ácido al unirse iónicamente a la H^+/K^+ -ATPasa después de la protonación que ocurre inmediatamente. El gran tamaño de los P-CAB impide el acceso de los cationes K^+ a su sitio de unión, bloqueando así la activación de la H^+/K^+ -ATPasa por el K^+ .

Los P-CAB se concentran en los canalículos de las células parietales, lo que da como resultado una protonación instantánea que facilita su unión iónica a la enzima H^+/K^+ -ATPasa gástrica y la inhibición de la secreción de ácido.

LOS P-CAB:¹



Son efectivos después de la primera dosis, a los 30 min.



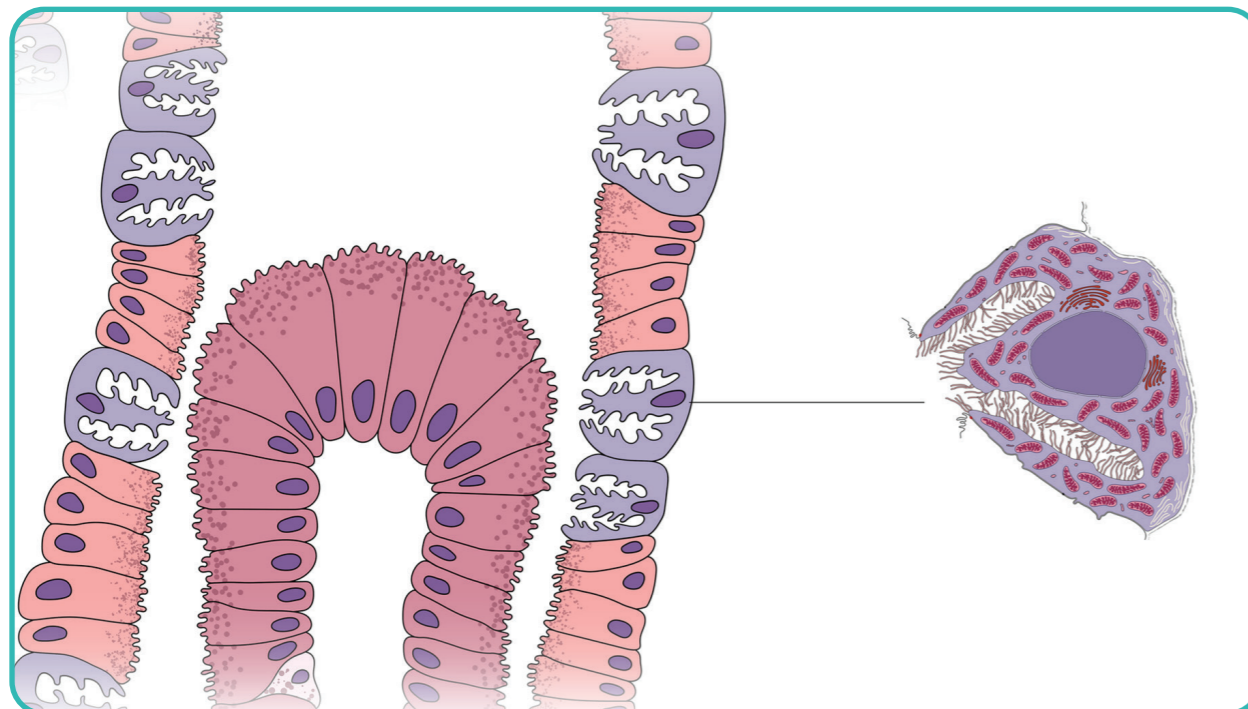
Inhiben la secreción de ácido gástrico en un grado mayor que los IBP.



Tienen un tiempo de acción que depende de la concentración en sangre (24 horas), debido a la naturaleza reversible de su acción competitiva sobre el K^+ .



Los P-CAB son una nueva clase terapéutica que bloquea la producción de ácido gástrico siendo una nueva generación de fármacos antisecretores.



COMENTARIO DEL DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ

Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología,
Endoscopia y Motilidad Gastrointestinal.

El ácido gástrico es responsable de la patogenia de diferentes enfermedades del aparato digestivo como úlcera péptica, ERGE, daño gastrointestinal inducido por AINE y úlceras en el síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento de estas enfermedades está directamente relacionado con la inhibición de la secreción de ácido en las células parietales de la mucosa gástrica.²

Durante los últimos 40 años ha habido grandes cambios en el tratamiento de estas enfermedades, desde la dieta, la cirugía, los antagonistas de los receptores H_2 y los IBP.²

El primer grupo de fármacos identificado para la inhibición de la secreción de ácido fue el de los antagonistas de los receptores H_2 en la década de 1970. Estos fármacos no fueron muy eficaces debido a la corta duración de su acción, al desarrollo de tolerancia al fármaco después de varios días de tratamiento y a su efecto sobre la secreción de ácido estimulada por las comidas, que es limitado en comparación con la acción sobre la secreción de ácido en la noche.²

Posteriormente surgieron los IBP, que fueron más efectivos en la supresión del ácido. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que son refractarios al tratamiento por falta de eficacia, biodisponibilidad reducida de los IBP y aumento del metabolismo del fármaco. Además, los IBP requieren de su activación (son prodrogas) en un pH ácido. Para ello, es necesaria la ingesta de alimentos que activen las bombas de protones, haciéndolas susceptibles de inhibición por estos fármacos. Debido a lo anterior, los IBP deben administrarse 30 a 60 minutos antes de la ingesta de alimentos, lo cual representa una desventaja terapéutica, ya que puede ser una causa de falla al tratamiento.²

Actualmente los P-CAB son una nueva opción terapéutica para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. Estos medicamentos producen una supresión de ácido inmediata, potente y prolongada. Tienen el potencial de cubrir las necesidades terapéuticas no satisfechas en la ERGE, ya que producen un alivio inmediato de la pirosis y una cicatrización rápida de la esofagitis. Los beneficios de la supresión de ácido a largo plazo se extienden a la erradicación de la infección por *H. pylori*, donde el control del pH intragástrico, especialmente durante la noche, es crucial.³



Tegoprazan es un P-CAB con buen perfil de seguridad, similar al de los IBP.³

Beneficios de Tegoprazan, un bloqueador de ácido competitivo de potasio en la bomba H⁺K⁺-ATPasa de la célula parietal:



Es efectivo desde la primera dosis (a los 30 minutos).^{1,3}



Eleva el pH intragástrico más rápido que los IBP.¹



Inhibe la secreción de ácido gástrico en un mayor grado que los IBP.¹



Actúa tanto en el **día** como en la **noche**.³



Su actividad antisecretora es independiente de las comidas.³



La duración del efecto se relaciona con la vida media del fármaco en plasma.^{1,3}

Ki-CAB[®]

Tegoprazan 50mg

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 Potasio (K⁺) de las bombas **activas/inactivas** elevando el PH>4.⁴



Alivio con **rapidez a los 30 min** a partir de la primera toma.^{4,5}



Efecto sostenido por **24 horas** evitando la **hiperacidez nocturna** y sin efecto rebote.^{5,6,7,8}



1 toma al día con o sin alimentos, a cualquier hora.⁸

Referencias: 1. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiol Rev.* 2020;100(2):573-602. 2. Rawla P, Sunkara T, Oforu A et al. Potassium-competitive acid blockers – are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2018;9(7):63-68. 3. Leowattana W, Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2022;28(28):3608-3619. 4. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Tegoprazan to treat gastroesophageal reflux disease. *Drugs Today (Barc).* 2020;56(11):715-721. 5. 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. 6. Yang E, Kim S, Kim B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3288-3296. 7. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study. *Gut Liver.* 2022;10.5009/gnl220050. 8. 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):1371-138.

Ki-CAB[®]

Tegoprazan 50mg

