

Bloqueadores ácidos competitivos de potasio (PCABs): estado del arte

Potassium-competitive acid blockers: state of the art

José Augusto Urrego¹, William Otero^{2,3}, Hugo Cedrón⁴, Hernando Marulanda^{3,5},
Alejandro Piscoya⁶, Juan Sebastián Frías-Ordoñez⁷, Lina Otero³

¹ Servicio de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Profesor de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

³ Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

⁴ Clínica Angloamericana, Lima, Perú.

⁵ Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia.

⁶ Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú.

⁷ Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 16/01/2025
Aprobado: 07/03/2025
En línea: 31/03/2025

Contribución de los autores

WO planteó la hipótesis al grupo y todos contribuyeron al desarrollo de la misma. Todos estuvieron de acuerdo con el contenido final.

Conflicto de intereses

WOR recibe honorarios por conferencias de laboratorios Carnot, Abbot, Procaps, Takeda, Adium y Meridian. Los demás autores no declaran conflictos de interés.

Financiamiento

No tuvo financiación externo.

Citar como

Urrego JA, Otero W, Cedrón H, Marulanda H, Piscoya A, Frías-Ordoñez JS, Otero L. Bloqueadores ácidos competitivos de potasio (PCABs): estado del arte. *Rev Gastroenterol Peru*. 2025;45(1):38-55. doi: 10.47892/rgp.2025.451.1873

RESUMEN

Los bloqueantes de ácidos competitivos de potasio (PCABs) constituyen una clase emergente de fármacos para el tratamiento de los trastornos relacionados con la acidez gástrica. Representan una alternativa a los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), los cuales han sido el estándar terapéutico, pero presentan ciertas limitaciones. Los bloqueantes de ácidos competitivos de potasio (PCABs) presentan ventajas significativas sobre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en términos de rapidez de acción, potencia y duración de la supresión ácida, así como en la eficacia para el tratamiento de la esofagitis erosiva y la erradicación de *Helicobacter pylori*, entre otros aspectos. Además, muestran una menor variabilidad interindividual. Actualmente, los PCABs están disponibles en Latinoamérica y representan una opción terapéutica prometedora. Esta revisión compara ambos grupos farmacológicos desde diversos aspectos clave.

Palabras clave: *Inhibidores de la Bomba de Protones; Determinación de la Acidez Gástrica; Revisión del Estado del Arte* (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Potassium-competitive acid blockers (PCABs) constitute an emerging class of drugs for the treatment of acid-related disorders. They represent an alternative to proton pump inhibitors (PPIs), which have been the standard therapy but present certain limitations. Currently, PCABs are available in Latin America and offer a promising therapeutic option. This review compares both drug classes across various key aspects. Potassium-competitive acid blockers (PCABs) offer significant advantages over proton pump inhibitors (PPIs) in terms of speed of action, potency, and duration of acid suppression, as well as efficacy in the treatment of erosive esophagitis and *Helicobacter pylori* eradication, among other aspects. Additionally, they exhibit lower interindividual variability. Currently, PCABs are available in Latin America and represent a promising therapeutic option. This review compares both drug classes across various key aspects.

Keywords: *Potassium-competitive acid blockers (PCABs); Proton Pump Inhibitors; Gastric Acidity Determination; Review Literature as Topic* (source: MeSH NLM).

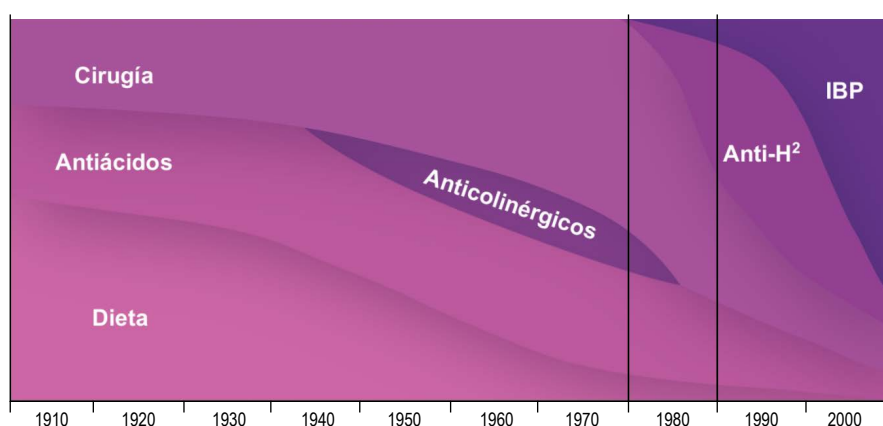
INTRODUCCIÓN

Las enfermedades relacionadas con el ácido y la pepsina, agrupadas bajo la denominación tradicional de "enfermedad ácido-péptica" (EAP), han causado históricamente una alta morbilidad y mortalidad ⁽¹⁾. Sin embargo, progresivamente se han identificado mecanismos moleculares básicos para su tratamiento y, particularmente, con el descubrimiento de la bomba de protones (BP) se encontró un blanco terapéutico ^(2,3). Con el desarrollo de los antagonistas del receptor H2 (Anti-H2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la década de los 80s, se produjo un gran avance en el manejo de estas afecciones, permitiendo reducir la mortalidad y relegando otras terapias, incluida la cirugía, a un papel secundario ⁽⁴⁾. (Figura 1).

Los IBPs, en particular, se consideran actualmente el pilar del manejo de estos trastornos debido a su mejor tolerancia, seguridad y capacidad de supresión

Correspondencia:

William Otero Regino
Dirección: Unidad de Gastroenterología,
Universidad Nacional de Colombia.
Bogotá, Colombia.
Teléfono: +57 3107799823
E-mail: waoteror@gmail.com



Tomado y modificado de Díaz-Rubio M⁽⁹⁾. IBP: inhibidor de bomba de protones; Anti-H2: antagonistas del receptor H2

Figura 1. Representación esquemática de las estrategias usadas para contrarrestar el ácido gástrico.

ácida. No obstante, presentan varias limitaciones, como la necesidad de administración preprandial, su corta vida media, el tiempo prolongado requerido para alcanzar el máximo efecto de supresión ácida y la persistencia de síntomas en algunos pacientes⁽⁵⁻⁷⁾. Además, aunque injustificado, su uso crónico se ha relacionado con diversos eventos adversos tanto intestinales como extraintestinales, si bien estas asociaciones son generalmente débiles y provienen de estudios observacionales^(8,9).

En este contexto, ha surgido una nueva generación de supresores de ácido gástrico: los bloqueantes de ácidos competitivos de potasio (PCABs), cuya eficacia y seguridad los hacen una opción prometedora en el manejo de la EAP⁽¹⁰⁾. En el presente presente se hace una revisión integral sobre la importancia de la barrera protectora gástrica, la farmacología de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los PCABs, así como la eficacia y seguridad de estos últimos y su papel actual en el tratamiento de la EAP.

Características farmacológicas de los IBPs y de los PCABs

Bomba de protones

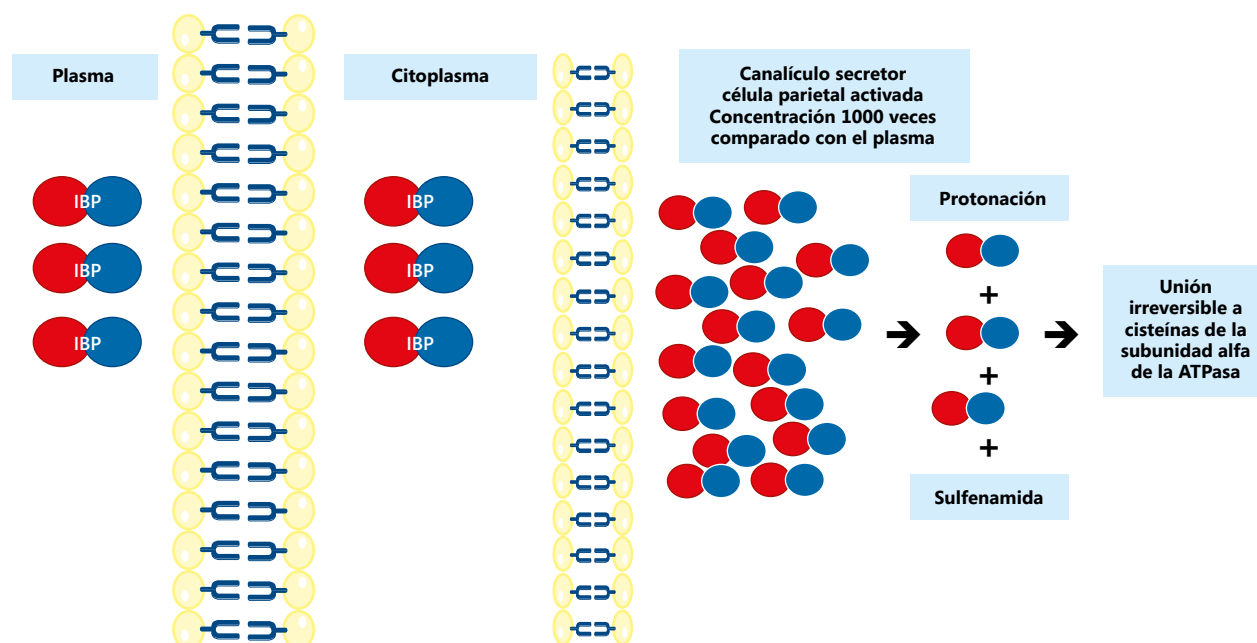
La H⁺K⁺-ATPasa o BP es la vía final común o el motor molecular de la producción de ácido clorhídrico (HCl). Esta enzima realiza el intercambio de K⁺ luminal por H⁺ citoplasmático mediante la hidrólisis del ATP⁽¹¹⁾. Ese intercambio de iones permite mantener la neutralidad eléctrica intracelular⁽¹²⁾.

La BP está compuesta por dos subunidades: la subunidad α , que contiene 1033 aminoácidos, y la subunidad β , una glicoproteína con 292 aminoácidos⁽¹³⁾. La subunidad α es responsable de las funciones catalíticas y de transporte de la enzima, define las propiedades de unión de cationes,

hidroliza ATP y constituye el sitio de unión de los inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁽¹⁴⁾. Además, se ha sugerido que es el blanco inmunológico en la gastritis crónica autoinmune⁽¹⁵⁾. Por su parte, la subunidad β es esencial para el correcto plegamiento, maduración e inserción de la subunidad α en la membrana plasmática. En ausencia de la subunidad β , la subunidad α es propensa a la degradación celular, no puede adquirir sus propiedades funcionales ni ser dirigida a la superficie celular^(16,17). Además, la subunidad β desempeña un papel clave en la estabilización de ciertos estados conformacionales de la enzima. En particular, su extremo N-terminal estabiliza la conformación E2P, lo cual es fundamental para la eficiencia del bombeo de protones en condiciones in vivo⁽¹⁷⁾. Esta estabilización evita la reacción inversa del ciclo de transporte, lo que es esencial para mantener el gradiente de protones necesario en el lumen gástrico⁽¹⁸⁾. Asimismo, la subunidad β influye en las propiedades intrínsecas de transporte de la enzima, modulando la actividad de transporte de cationes del complejo enzimático⁽¹⁵⁾. Además, protege la enzima de la degradación, preservando su estabilidad estructural y funcional. También desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la mucosa oxíntica y en el reciclaje de la bomba, facilitando su retorno desde los canalículos secretorios "activos" a las membranas túbulovesiculares cuando la célula vuelve a su estado de reposo⁽¹¹⁾. Ambas subunidades son esenciales para el correcto funcionamiento de la BP, por lo que la eliminación de cualquiera de ellas provoca aclorhidria^(14,19).

IBPs

Los IBP son bases débiles que requieren una cubierta entérica para garantizar su estabilidad durante el tránsito gástrico^(20,21). Una vez en el duodeno, la cubierta entérica se disuelve, permitiendo su liberación y absorción en la circulación sistémica⁽²¹⁾.



Fuente: Elaboración por los autores utilizando plataforma Servier Medical Ar. IBP: inhibidor de bomba de protones.

Figura 2. Activación ("protonación") de los IBPs.

Con un pK_a entre 4 (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) y 5 (rabeprazol), los IBP son profármacos ácido-lábiles que posteriormente se acumulan en los canalículos de las células parietales activadas^(2,5,20). En este entorno ácido, los IBP se activan mediante protonación, transformándose en su metabolito activo, la sulfenamida. Este metabolito se une de manera covalente e irreversible a los residuos de cisteína de la subunidad α de la bomba de protones en su conformación E2P, la cual ha sido activada por la ingesta de alimentos^(5,21-23). (Figura 2).

Todos los IBP se unen a la cisteína 813 de la subunidad α y, de manera específica, a una segunda cisteína dependiendo del tipo de IBP. Por ejemplo, el omeprazol se une a las cisteínas 892 y 813, el lansoprazol a las cisteínas 321 y 813, y el pantoprazol a las cisteínas 822 y 813^(2,24). Esta unión es irreversible, lo que inhibe la secreción ácida hasta que nuevas bombas de protones sean activadas o sintetizadas, un proceso que toma entre 48 y 96 horas, dado que aproximadamente el 20% de las bombas se re sintetizan cada 24 horas^(5,20,21).

La inhibición inducida por los IBP solo ocurre en bombas de protones activas, que representan aproximadamente el 5% en ayunas, pero pueden alcanzar hasta el 70% tras la ingesta de alimentos⁽²¹⁾. Debido a esta característica, así como a su dependencia de un entorno ácido para su activación y su corta vida media plasmática (menos de dos horas), los IBP deben administrarse de forma preprandial para garantizar su eficacia⁽²⁴⁾.

Además, la primera dosis de IBP no logra el máximo efecto supresor de ácido; se requieren al menos cinco

días de administración para alcanzar el efecto máximo, a través de un equilibrio entre la inhibición irreversible de las bombas activas y la activación y síntesis de nuevas bombas^(5,24).

Los IBP son metabolizados principalmente por la enzima hepática CYP2C19, la cual presenta cuatro polimorfismos que determinan la velocidad de metabolización de sus sustratos^(25,26). En función de esto, los individuos se clasifican en metabolizadores rápidos, ultrarrápidos, intermedios (normales o "wild type") y pobres⁽²⁷⁾, según la velocidad con la que procesan los IBP y otros fármacos^(25,26).

En pacientes con metabolismo rápido o ultrarrápido, los IBP de primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) presentan una menor eficacia en la supresión ácida, a diferencia de los IBP de segunda generación (esomeprazol y rabeprazol), que muestran una mayor estabilidad y eficacia en estos individuos⁽²⁾.

IBPs de liberación inmediata

Los IBP tradicionales se consideran de liberación retardada debido a la necesidad de una cubierta entérica que se degrada en el duodeno, permitiendo la liberación y absorción del fármaco, como se ha mencionado⁽²⁸⁾. En contraste, los IBP de liberación inmediata consisten en una formulación que contiene el IBP con bicarbonato de sodio, encapsulados en cubiertas sensibles al ácido⁽²⁹⁾.

Cuando la cápsula se destruye, se liberan el IBP y el bicarbonato de sodio. Este último neutraliza el ácido gástrico, evitando la inactivación del IBP en el estómago, lo que permite su rápida absorción en el duodeno e

inicio de acción ⁽²⁹⁻³²⁾. Además, el bicarbonato alcaliniza el antro gástrico, estimulando las células G productoras de gastrina. El exceso de gastrina liberada activa las bombas de protones, que son rápidamente inhibidas por el IBP previamente absorbido ⁽³¹⁾.

Por este mecanismo, los IBP de liberación inmediata pueden administrarse en cualquier momento del día, independientemente de las comidas. Actualmente, existen dos formulaciones de este tipo: omeprazol/bicarbonato de sodio ⁽³²⁾, aprobado por la FDA en 2004 bajo la marca Zegerid® ⁽³³⁾, y esomeprazol/bicarbonato de sodio, producido en Asia ⁽³⁴⁾. En Colombia y otros países de Latinoamérica, existe un producto similar (Ezolium®, del laboratorio Procaps de Colombia).

En Corea del Sur, se ha demostrado que el esomeprazol/bicarbonato de sodio tiene un inicio de acción más rápido que el esomeprazol convencional y está disponible para el tratamiento de la EAP ⁽³⁵⁾. Estudios en voluntarios sanos han demostrado que el esomeprazol/bicarbonato de sodio alcanza rápidamente la circulación y eleva el pH gástrico por encima de 6 en solo dos minutos ⁽³⁶⁾.

Esta última formulación, al contener esomeprazol, no se ve afectada por el tipo de metabolizador rápido o ultrarrápido ^(2,37), una categoría en la que se encuentra aproximadamente el 80% de la población colombiana ⁽²⁷⁾.

PCABs

Los IBP siguen considerándose la piedra angular en el manejo de la EAP debido a su eficacia, seguridad a largo plazo, impacto en la reducción de la mortalidad por úlceras pépticas y su extensa trayectoria de más de 35 años en la práctica clínica ^(5,37-38). Se encuentran entre los fármacos más prescritos a nivel mundial y han sido clasificados como medicamentos esenciales por la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Sin embargo, presentan diversas limitaciones,

como la necesidad de administrarse 30 a 60 minutos antes de las comidas ^(22,23), con excepción de las formulaciones de liberación inmediata, su corta vida media plasmática de menos de dos horas ⁽²⁴⁾ y el requerimiento de entre tres y cinco días para alcanzar una inhibición sostenida de la secreción ácida, que equivale aproximadamente al 66 % de la secreción máxima de ácido ⁽⁴¹⁾.

Con el objetivo de superar estas limitaciones, desde inicios de la década de 1980 se han desarrollado los bloqueadores ácidos potasio-competitivos (PCAB) como una alternativa a los IBP ⁽⁴²⁾. Estos fueron aprobados por primera vez en Japón en 2014, con una expansión posterior a otros países, inicialmente en Asia, hasta su aprobación en Estados Unidos en 2022 ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ debido a ello, la mayor parte de la experiencia en la práctica clínica proviene de estudios realizados en países asiáticos, aunque cada vez hay más investigaciones en poblaciones occidentales ⁽⁴⁶⁾.

Al igual que los IBP, los PCAB actúan sobre la bomba de protones (BP) en la membrana luminal de las células parietales gástricas ⁽⁴⁴⁾. No obstante, presentan diferencias significativas en su mecanismo de inhibición y en sus propiedades farmacológicas, lo que podría representar ciertas ventajas sobre los IBP. En la Tabla 1 se resumen algunas de las diferencias más relevantes.

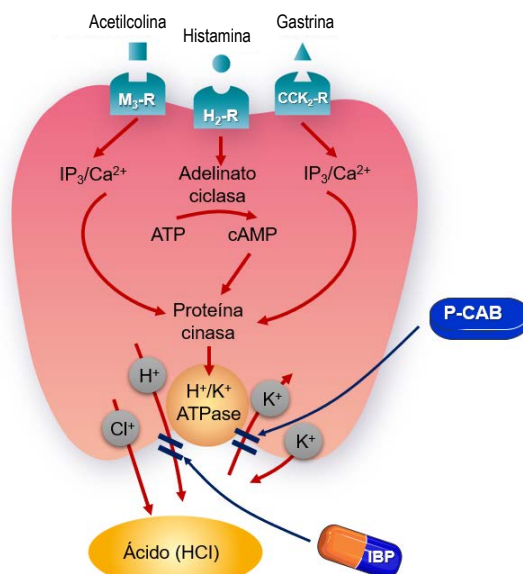
Los PCAB son bases débiles, ácido-estables y lipofílicas, con valores de pKa elevados ⁽¹⁰⁾. Esta característica elimina la necesidad de recubrimientos entéricos especiales y les permite alcanzar concentraciones significativamente altas en ambientes ácidos, hasta 1000 veces mayores que las alcanzadas por los IBP ^(4,10,44).

Una vez en el canalículo de la célula parietal, los PCAB inhiben de manera rápida y reversible la BP al competir con el ion K⁺ por su sitio de unión ⁽²⁰⁾. En la Figura 3 se ilustra el sitio de acción de los PCAB y los IBP.

Tabla 1. Principales diferencias farmacológicas de los PCAB y los IBPs.

PCAB	IBP
Se une a la BP activa e inactiva	Se une sólo a la forma activa de la BP
Compuesto activo	Requiere transformación a la forma activa, sulfonamida
Concentraciones muy elevadas en el espacio ácido de las células parietales (100 000 veces mayor que en plasma)	Concentraciones elevadas en el espacio ácido de las células parietales (1000 veces mayor que en plasma)
Unión competitiva reversible a la región fijadora de K ⁺ de la BP	Unión covalente irreversible a residuos de cisteína de la BP
Efecto pico tras la primera dosis	Efecto pico tras varias dosis, 3-5 días
Efecto relacionado a la vida media sérica	Efecto dependiente de la vida media del complejo BP/IBP y del tiempo para activar/sintetizar nuevas BP
Vida media larga, vonoprazán ~9 h	Vida media 1-2h
Metabolismo por CYP3A4	Metabolismo por CYP2C19

Tomada y modificada de Wong N *et al.* ⁽⁴⁴⁾. PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio; IBP: inhibidor de bomba de protones; BP: bombas de protones.

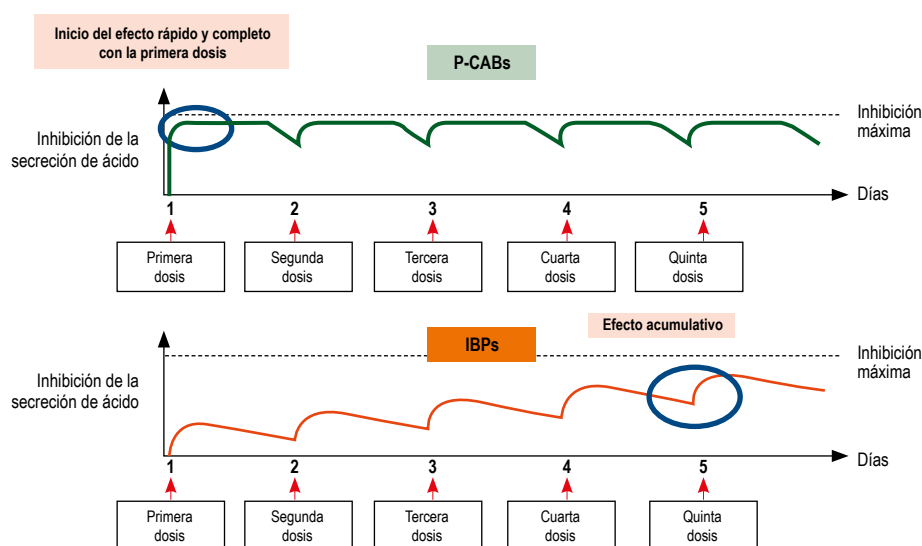


Tomado y modificado de Helgadottir H et al. ⁽¹¹⁾. P-CAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio; IBP: inhibidor de bomba de protones.

Figura 3. Bomba de protones y sitios de acción de los IBPs y los PCABs.

De este modo, los PCAB evitan que la BP intercambie K^+ por H^+ ⁽²¹⁾. Dado que la expulsión de H^+ al lumen gástrico es un paso esencial para la producción de HCl al combinarse con cloruro, los PCAB interrumpen el ciclo de la BP y detienen la secreción ácida. La eficacia de este bloqueo dependerá de su concentración y de su vida media. Debido a su unión reversible, no inducen modificaciones permanentes en la estructura de la BP, a diferencia de los IBP ⁽²¹⁾.

Además, los PCAB inhiben tanto las células parietales activas como inactivas ⁽²⁰⁾. Sumado a que no requieren transformación metabólica al no ser profármacos, esto les permite alcanzar su máximo efecto supresor de ácido desde la primera dosis (Figura 4) ^(20,47). El vonoprazán, por ejemplo, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en menos de dos horas y suprime la secreción ácida de manera óptima cuatro horas después de cada dosis ^(47,48).



Tomado y modificado de Hunt RH et al. ⁽⁴⁷⁾ there has been increasing identification of needs for improvement in antisecretory therapy, especially in gastroesophageal reflux disease (GERD). P-CABs: bloqueadores ácidos competitivos de potasio; IBPs: inhibidor de bomba de protones.

Figura 4. Máxima inhibición de la secreción de ácido

Los PCAB poseen una vida media más prolongada, de hasta 9 horas, y no dependen de un ambiente ácido para su activación, por lo que no requieren administración preprandial. Además, debido a su unión reversible, tienen la capacidad de inhibir nuevas BP a medida que estas se sintetizan^(4,20). En conjunto, estas características confieren a los PCAB un efecto supresor del ácido más rápido, potente y sostenido en comparación con los IBP.

Por otro lado, al ser metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4, los polimorfismos del CYP2C19 no parecen influir significativamente en su capacidad inhibitoria de la secreción ácida^(44,49). De hecho, estudios en voluntarios sanos de origen asiático han demostrado que la supresión ácida inducida por vonoprazán y tegoprazán es independiente del genotipo del CYP2C19^(25,50).

Un desafío aún no resuelto con los IBP es la acidez nocturna, definida como la persistencia de un pH intragástrico <4 durante más de 60 minutos en la noche⁽⁵¹⁾. Se ha reportado que entre el 40% y el 70% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en tratamiento con IBP presentan este fenómeno⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Aún más preocupante es que la administración de IBP en dos dosis diarias tampoco soluciona este problema, ya que hasta el 73% de los pacientes continúan presentándolo^(55,56).

En contraste, los PCAB han demostrado una mayor inhibición de la acidez nocturna. Un estudio en voluntarios sanos coreanos evidenció que una dosis nocturna de vonoprazán (20 mg) o tegoprazán (50 mg) resultó en una mayor inhibición de la acidez nocturna en comparación con esomeprazol (40 mg)⁽⁵⁰⁾. Otro estudio, también en voluntarios sanos coreanos, mostró que el tegoprazán en dosis nocturnas de 50, 100 o 200 mg produjo una mayor inhibición del ácido nocturno en comparación con dexlansoprazol (60 mg)⁽⁵⁷⁾.

Un metaanálisis en red reciente evaluó el porcentaje de tiempo nocturno con un pH ≥4 en pacientes tratados

con PCAB, IBP y antagonistas H₂⁽⁵⁸⁾. Este estudio incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2015 participantes. Los valores SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curve) más altos correspondieron al tegoprazán (91,8%) y al vonoprazán (91,0%). En comparación con omeprazol, rabeprazol, pantoprazol y lansoprazol, el porcentaje de tiempo con pH ≥4 mostró una diferencia absoluta de 31,5% a favor del tegoprazán y de 28,4% a favor del vonoprazán. Asimismo, ambos fármacos demostraron superioridad frente a los isómeros de los IBP.

PCABs actualmente disponibles

Los PCAB actualmente disponibles incluyen revaprazán, vonoprazán, tegoprazán, fexuprazán, linaprazán y keverprazán. El vonoprazán fue el primero en ser introducido al mercado, inicialmente en Japón y posteriormente en otros países de Asia y América^(20,45). Posteriormente, otros fármacos del mismo grupo fueron aprobados para su uso en distintos países, principalmente en Asia⁽⁴⁾.

En Colombia, actualmente están registrados el tegoprazán y el vonoprazán⁽⁵⁹⁾. A diferencia de los IBP, que pertenecen exclusivamente a la clase de los benzimidazoles sustituidos, los PCAB abarcan diversas clases químicas, conformando un grupo de moléculas estructuralmente heterogéneo. En la Tabla 2 se resumen algunas de sus diferencias farmacológicas.

Al igual que con los IBPs, no hay muchos estudios que comparen directamente los diferentes PCABs entre sí. Un estudio en 16 voluntarios coreanos sanos comparó una dosis nocturna de tegoprazán 50mg, vonoprazán 20 mg y esomeprazol 40 mg. Se encontró un tiempo similar nocturno en pH ≥4 para los dos PCABs (66,0% para tegoprazan vs. 60,5% para vonoprazan, p=0,30)⁽⁵⁰⁾.

En el metaanálisis en red previamente mencionado los PCABs evaluados fueron vonoprazán, tegoprazán

Tabla 2. Principales diferencias farmacológicas de los PCAB actualmente disponibles administrados en ayunas, en la mañana, a sujetos saludables sin *H. pylori* en población asiática.

Medicamento (Dosis)	Revaprazán (200 mg/día)	Vonoprazán (20 mg/día)	Tegoprazán (50 mg/día)	Fexuprazán (40 mg/día)	Keverprazán (20 mg/día)
Estructura	Pirimidina	SulfoniloPirrol	Benzimidazol	SulfoniloPirrol	SulfoniloPirrol
Fórmula	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S	C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₄ S
Peso molecular	362,4	345,4	387,4	410,4	432,5
PKa	8,68	9,06	5,01	8,40	9,12
T _{máx} , h	2,1±1,3	1,5 (1,5-3,0)	1,0 (0,5-2,0)	2,0 (1,5-4,0)	2,0 (1,2-2,0)
Vida media, h	2,4±0,2	6,9±1,6	4,1±1,4	9,1±1,2	6,3±1,2
pH>4 en 24h, % - día 7	34,2	83,4±16,7	68,2±24,9	55,7±19,2	98,3±4,3

Tomado y modificado de Scarpignato C et al.⁽⁴⁾.

y revaprazán, con SUCRA de 91,0%, 91,8% y 34,7%, respectivamente ⁽⁵⁸⁾. La comparación entre los dos primeros no mostró una diferencia absoluta significativa en el porcentaje del tiempo nocturno en pH ≥ 4 (-1,6%; IC 95%: -20,3 - 17,0). La diferencia entre vonoprazán y revaprazán fue mayor, a favor del primero, si bien no alcanzó significancia estadística (31,6%; IC 95%: -0,8 - 63,9), mientras que la diferencia entre tegoprazán y revaprazán sí la alcanzó (33,2%; IC 95%: 6,8 - 59,6).

Lo anterior sugiere efectividades similares para vonoprazán y tegoprazán.

Evidencia en diferentes patologías

Esofagitis erosiva

La ERGE se clasifica en esofagitis erosiva (EE) y ERGE no erosiva (ERNE) según la apariencia endoscópica e histopatológica del esófago ⁽⁶⁰⁾. La EE representa el 30% de estos casos y está presente en el 13,4% de las endoscopias en pacientes con síntomas gastrointestinales altos ⁽⁶¹⁾.

Tres estudios pivotaes lograron demostrar la no inferioridad del vonoprazán 20mg/d contra el lansoprazol 30mg/d para la curación endoscópica a 8 semanas de EE. La proporción de curados fue mayor en los tres estudios con vonoprazán: 99,0% versus 95,5% en el primero ⁽⁶²⁾, 92,4% versus 91,3% en el segundo ⁽⁶³⁾, y 92,9% versus 84,6% en el tercero ⁽⁶⁴⁾.

Es importante destacar que los estudios de no inferioridad buscan demostrar equivalencia más que superioridad. Sin embargo, en análisis secundarios, el vonoprazán fue superior en el primer estudio, con una diferencia de 3,5% (IC 95%: 0,362-6,732), y en el tercero, con una diferencia de 8,3% (IC 95%: 4,5-12,2). Esta diferencia fue más notable en los pacientes con EE severa (Los Ángeles C/D), con tasas de curación de 98,7% versus 87,5% en el primer estudio y 91,7% versus 72,0% en el tercero, ambas estadísticamente significativas.

El primer estudio también analizó la influencia del genotipo CYP2C19, encontrando una diferencia marcada en la curación entre los metabolizadores rápidos (90,0% vs. 79,3% a favor de vonoprazán; $p=0,007$), que no estuvo presente en los metabolizadores lentos (95,8% vs. 94,3%; $p=1,000$). Sin embargo, estos análisis secundarios solo generan hipótesis y no fueron considerados en el cálculo del tamaño de muestra inicial.

PCABs e IBPs en Esofagitis erosiva

Simadibrata DM y colaboradores realizaron una revisión sistemática en 2022 sobre PCABs versus IBPs en EE ⁽⁶⁵⁾. Se incluyeron tres estudios que compararon vonoprazán con IBPs para la curación de EE, encontrando tasas de curación levemente mayores con vonoprazán: semana 2: 84,8% vs. 77,4% (RR: 1,09; IC 95%: 1,03-1,14); semana 4: 91,5% vs. 89,0% (RR: 1,03; IC 95%: 1,00-1,07); semana 8: 95,7% vs. 93,8% (RR: 1,02; IC 95%: 1,00-1,05).

Se incluyeron también estudios que comparaban IBPs con linaprazán, tegoprazán y keverprazán, encontrando tasas de curación similares entre estos PCABs y los IBPs a la semana 4 y 8.

Un metaanálisis en red reciente comparó 3 PCABs (vonoprazán, tegoprazán y keverprazán) y 6 IBPs (dexlansoprazol, lansoprazol, esomeprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol) en EE C/D ⁽⁶⁶⁾.

Al evaluar el desenlace "falla en la curación a 8 semanas", los SUCRA más altos fueron: Vonoprazán 20 mg/día (0,89), Keverprazán 20 mg/día (0,87), Dexlansoprazol 60 mg/día (0,66).

Al comparar vonoprazán con los IBPs en general, la proporción de falla en el tratamiento fue 6% (IC 95%: 0-13) con vonoprazán y 21% (IC 95%: 18-23) con los IBPs. Vonoprazán mostró una diferencia significativa solo frente a omeprazol 20 mg/día (21% menos riesgo de falla) y lansoprazol 30 mg/día (17% menos riesgo de falla).

Una revisión sistemática de ensayos clínicos comparó vonoprazán 20 mg/día con lansoprazol 30 mg/día, encontrando superioridad de vonoprazán en EE C/D, pero no en A/B (p -interacción $< 0,01$) ⁽⁶⁷⁾. En EE C/D, las tasas de curación a 2, 4 y 8 semanas con vonoprazán fueron 75%, 89% y 93%, respectivamente, mientras que con lansoprazol fueron 58%, 77% y 79%. Las razones de riesgo (RR) también favorecieron a vonoprazán: Semana 2: RR 1,29 (IC 95%: 1,17-1,43), Semana 4: RR 1,16 (IC 95%: 1,06-1,27), Semana 8: RR 1,18 (IC 95%: 1,11-1,25).

Curiosamente, la asociación fue más fuerte en el estudio occidental que en los asiáticos a la semana 8 (RR 1,27 [IC 95%: 1,15-1,41] vs. RR 1,10 [IC 95%: 1,03-1,18]).

Finalmente, metaanálisis reciente analizó la eficacia de los PCABs en comparación con los IBPs en EE, incluyendo 7 estudios con vonoprazán, 3 con tegoprazán y 1 con fexuprazán ⁽⁶⁸⁾. La curación de EE fue mayor con PCABs (OR: 1,67; IC 95%: 1,24-2,24), aunque no hubo diferencias en la resolución de síntomas.

Mantenimiento de la esofagitis erosiva con PCABs

Algunos estudios han evaluado también los PCABs para el mantenimiento de EE curada. En el ensayo clínico de Laine L *et al.* se aleatorizaron 878 pacientes con EE curada a vonoprazán 10 mg/d, vonoprazán 20 mg/d o lansoprazol 15 mg/d por 24 semanas ⁽⁶⁴⁾. El mantenimiento endoscópico de curación fue mayor con vonoprazán que con lansoprazol, con una diferencia de 8,7% (IC 95%: 1,8-15,5) para el grupo asignado a 20 mg/d y de 7,2% (IC 95%: 0,2-14,1) para el asignado a 10 mg/d. Esta diferencia también fue mayor en el subgrupo de EE C/D: 15,7% (IC 95%: 2,5-28,4) y 13,3% (IC 95%: 0,02-26,1), respectivamente.

Un metaanálisis reciente comparó PCABs e IBPs específicamente en mantenimiento de curación de EE a

24 semanas ⁽⁶⁹⁾. En él se encontró que el mantenimiento fue mayor con vonoprazán 10 mg/d (RR 1,13; IC 95%: 1,07-1,19) y con vonoprazán 20 mg/d (RR 1,15; IC 95%: 1,10-1,21) que con lansoprazol 15 mg/d, con una proporción de mantenimiento de curación de 85%, 87% y 75%, respectivamente. Esta diferencia fue mayor en los subgrupos con EE C/D.

En el metaanálisis en red mencionado previamente, realizado específicamente en EE C/D, también se evaluó el mantenimiento de EE curadas ⁽⁶⁶⁾. La falla terapéutica se presentó en el 16% (IC 95%: 0-39) de los asignados a vonoprazán 20 mg/d, en el 25% (IC 95%: 18-33%) de los asignados a vonoprazán 10 mg/d y en el 30% (IC 95%: 23-37) de los asignados a IBPs. El SUCRA más alto fue de vonoprazán 20 mg/d (0,87), seguido de lansoprazol 30 mg/d (0,73) y de vonoprazán 10 mg/d (0,50).

Finalmente, en otro metaanálisis también se abordó el mantenimiento de EE curada ⁽⁷⁰⁾. Este incluyó 3 estudios que usaban vonoprazán 10 mg/d o 20 mg/d y tegoprazán 25 mg/d, encontrando también superioridad en el mantenimiento a 24 semanas con los PCABs que con los IBPs (RR=1,09; IC 95%: 1,03-1,16) ⁽⁷⁰⁾.

Con base en esos resultados, se puede considerar que los PCABs son más eficaces que los IBPs para el manejo de la EE con respecto a la cicatrización y al mantenimiento de ésta, particularmente el vonoprazán y especialmente en EE severa y en pacientes metabolizadores CYP2C19 rápidos.

Enfermedad por reflujo no erosiva

La enfermedad por reflujo no erosiva (NERD), que representa aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ⁽⁶¹⁾, presenta una menor eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en comparación con la esofagitis erosiva (EE) ^(71,72). Esta menor respuesta se debe, en gran medida, a que al menos la mitad de estos pacientes no presentan una real enfermedad por reflujo, demostrada por pHmetría, y sus síntomas obedecen a otras entidades, principalmente a trastornos de la interacción entre el eje intestino-cerebro, como la hipersensibilidad al reflujo normal, la pirosis funcional, el reflujo no ácido o débilmente ácido y alteraciones motoras ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

Del mismo modo, los estudios para NERD utilizando PCABs, han mostrado resultados poco alentadores. Un ensayo clínico comparó vonoprazán 10mg/d o 20mg/d con placebo por 4 semanas en 827 pacientes con ERNE ⁽⁷⁷⁾. La proporción de días sin pirosis fue de 7% para el placebo, 10% para vonoprazán 10 mg y 12% para vonoprazán 20mg, una diferencia que no fue significativa. La severidad media de la pirosis, basada en una escala de 0-5 indicada por los pacientes, fue menor con vonoprazán 20 mg (0,96) y 10 mg (0,99) que con placebo (1,07), este desenlace secundario alcanzó significancia estadística ($p=0,014$ y $p=0,044$, respectivamente). En otro ensayo clínico se administró vonoprazán 10 mg/d o placebo por 4 semanas a 483 pacientes con NERD, con una proporción de días sin pirosis que no fue significativamente diferente entre ambos

grupos (73% vs 62%, $p=0,064$) ⁽⁷⁸⁾. En un análisis post hoc, la proporción de pacientes con ausencia de pirosis fue mayor en el grupo de vonoprazán que en el de placebo (49,6% vs 35,5%, $p=0,002$). Finalmente, en otro ensayo clínico se aleatorizaron 207 pacientes con NERD a recibir vonoprazán 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo a demanda durante episodios de pirosis ⁽⁷⁹⁾. La proporción de episodios resueltos a 3 horas de su consumo fue de 56%, 61%, 70% y 27%, respectivamente. Este estudio sin embargo presentó varias limitaciones, particularmente un sesgo de selección al incluir sólo pacientes con evidencia previa de respuesta sintomática a vonoprazán diario durante 4 semanas, lo que sesga el resultado a favor de la intervención. El tegoprazán, por su parte, fue evaluado en un ensayo clínico en pacientes coreanos ⁽⁸⁰⁾. Se aleatorizaron 324 pacientes con ERNE a recibir tegoprazán 50 mg/d, 100 mg/d o placebo por 4 semanas. El desenlace primario, la proporción de pacientes con resolución completa de pirosis y regurgitación durante los últimos 7 días, favoreció al tegoprazán: 42,5% ($p=0,006$), 48,5% ($p<0,001$) y 24,2%, respectivamente. Hasta la fecha no se han publicado estudios que comparen PCABs con IBPs específicamente en NERD ⁽⁷⁰⁾.

Estos resultados sugieren poca efectividad de los PCABs en NERD, particularmente para el vonoprazán, que ha sido el más estudiado hasta el momento. La eficacia del tegoprazán, así como otros desenlaces secundarios que favorecieron al vonoprazán podrían explicarse, entre otros, por fenómenos estadísticos y por la selección de pacientes en los cuales el reflujo ácido juega un rol importante en la patogénesis de su NERD. De hecho, se ha observado mediante el uso de manometría y pHmetría esofágicas que la resistencia a vonoprazán sugiere hipersensibilidad al reflujo, pirosis funcional o alteraciones en la motilidad esofágica como causa subyacente de los síntomas en pacientes con "ERGE refractaria" ⁽⁸¹⁾.

Úlceras gastroduodenales

Las úlceras gastroduodenales afectan entre el 5% y el 10% de la población en algún momento de su vida ⁽⁸²⁾. En una revisión sistemática, Simadibrata DM y colaboradores incluyeron tres estudios que compararon el vonoprazán con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la curación de úlceras gastroduodenales ⁽⁶⁵⁾. Dicho estudio mostró una tasa de curación similar en ambos grupos, tanto para úlceras gástricas (RR=0,95; IC 95%: 0,88-1,04 a las 4 semanas; RR=0,99; IC 95%: 0,95-1,03 a las 8 semanas) como para úlceras duodenales (RR=1,00; IC 95%: 0,96-1,04 a las 4 semanas; RR=0,99; IC 95%: 0,96-1,02 a las 8 semanas).

Un metaanálisis en red, específicamente en úlceras gástricas, incluyó 10 estudios que evaluaron tres bloqueadores de la bomba de potasio (PCABs) (revaprazán, vonoprazán y tegoprazán) y cinco IBPs (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol) ⁽⁸³⁾. Los P-scores más altos para la curación a las 4 semanas correspondieron a pantoprazol 40 mg (0,841), tegoprazán 100 mg (0,779) y lansoprazol 15 mg (0,754), mientras que a las 8 semanas fueron para lansoprazol 30 mg (0,696), rabeprazol 40 mg (0,660) y vonoprazán 20 mg (0,641). Al

agrupar los PCABs y los IBPs, la eficacia pareció ser similar en los análisis bayesiano y frecuentista.

Una revisión sistemática reciente obtuvo conclusiones similares al comparar los PCABs (cuatro estudios con vonoprazán, dos con keverprazán y uno con tegoprazán) con lansoprazol. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la curación de úlceras gastroduodenales a las 4 (RR=1,01; IC 95%: 0,98-1,04), 6 (RR=1,00; IC 95%: 0,99-1,02) ni 8 semanas (RR=0,99; IC 95%: 0,95-1,02) ⁽⁸⁴⁾. Sin embargo, en pacientes con uso continuo de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o aspirina, la recurrencia de úlceras fue menor con vonoprazán a largo plazo en comparación con lansoprazol (RR=0,45; IC 95%: 0,25-0,81).

Esta revisión también evaluó por separado las úlceras originadas por disección endoscópica de la submucosa (ESD), encontrando tasas de curación similares (RR=1,04; IC 95%: 0,89-1,22). No obstante, la incidencia de sangrado tardío fue menor con los PCABs en comparación con los IBPs (RR=0,35; IC 95%: 0,16-0,80).

En conclusión, los PCABs, en particular el vonoprazán, presentan una eficacia similar a la de los IBPs en la curación de úlceras gastroduodenales. Sin embargo, muestran mayor eficacia en la prevención de recurrencias en pacientes con consumo continuo de AINEs o aspirina, así como una menor incidencia de sangrado tardío en úlceras post-ESD, lo que probablemente se deba a su mayor capacidad de supresión del ácido gástrico.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) entra en su fase replicativa, en la que es susceptible a los antibióticos, cuando el pH es neutro (entre 6 y 8). Por ello, la supresión del ácido gástrico es un factor fundamental para su erradicación ^(85,86). La efectividad de los esquemas que utilizan inhibidores de la bomba de protones (IBPs) ha disminuido en las últimas décadas, principalmente debido a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos y, posiblemente, a una supresión inadecuada de la secreción ácida ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Considerando lo anterior, se ha explorado el uso de los bloqueadores de potasio (PCABs), debido a su mayor capacidad de supresión ácida y rapidez de acción ^(90,91). Además, se han identificado otras ventajas, como el incremento en la concentración de claritromicina y, de manera recíproca, el aumento en la concentración de tegoprazán, probablemente debido a la competencia por la misma enzima metabolizadora (CYP3A4) ⁽⁹²⁾.

Asimismo, un estudio demostró que la adición de bismuto a la terapia triple basada en tegoprazán como tratamiento de primera línea aumentó la tasa de erradicación (82,9% vs. 71,8% por intención de tratar [ITT] y 95,8% vs. 87,5% por protocolo) ⁽⁹³⁾. Sin embargo, vonoprazán no logró alcanzar la tasa de eficacia superior al 90 % por ITT, que es el estándar exigido.

Diversos estudios han evaluado la eficacia comparativa de los PCABs y los IBPs en distintos regímenes de erradicación de *H. pylori*. Un estudio observacional retrospectivo

comparó la terapia triple de primera línea basada en tegoprazán con la basada en rabeprazol, encontrando tasas de erradicación similares: 76,7% para tegoprazán y 75,4% para rabeprazol ($p>0,999$) ⁽⁹⁴⁾. De igual manera, un ensayo clínico que comparó tegoprazán con esomeprazol en terapia secuencial de primera línea encontró tasas de erradicación similares: 87,1% para tegoprazán y 83,8% para esomeprazol ($p=0,399$) ⁽⁹⁵⁾. Otro estudio que evaluó la terapia dual de primera línea basada en tegoprazán versus esomeprazol encontró tasas de erradicación equivalentes (85,8% vs. 84,2%, respectivamente; $p=0,77$) ⁽⁹⁶⁾. En un estudio retrospectivo que comparó tegoprazán con la combinación esomeprazol/bicarbonato en terapia triple de primera línea, también se observaron tasas de erradicación similares (78,6 % vs. 81,4 %, respectivamente; $p=0,313$), aunque en el grupo de tegoprazán se reportaron menos efectos adversos, como dolor abdominal y diarrea ⁽⁹⁷⁾.

En una revisión sistemática, Simadibrata DM y colaboradores incluyeron siete estudios que compararon regímenes de erradicación de *H. pylori* con vonoprazán o IBPs como tratamiento de primera línea ⁽⁶⁵⁾. La tasa de erradicación con los regímenes basados en vonoprazán fue del 91,9%, mientras que la de los IBPs fue del 80,0%, con un RR de 1,13 (IC 95%: 1,04-1,22). Al restringir el análisis a terapias triples, el RR fue aún mayor (1,24; IC 95%: 1,14-1,34).

Otra revisión sistemática reciente llegó a conclusiones similares al comparar la terapia triple basada en vonoprazán con la basada en IBPs ⁽⁹⁸⁾. Tanto el metaanálisis de cuatro ensayos clínicos como el de cinco estudios observacionales favorecieron al vonoprazán como tratamiento de primera línea, con un RR de 1,17 (IC 95%: 1,11-1,22) y 1,13 (IC 95%: 1,09-1,16), respectivamente. Por su parte, tegoprazán no mostró diferencias significativas en comparación con los IBPs.

Asimismo, dos estudios compararon estos esquemas en terapias de segunda línea, y el metaanálisis correspondiente no mostró diferencias entre vonoprazán e IBPs ⁽⁹⁸⁾.

Un metaanálisis en red reciente incluyó 19 ensayos clínicos para comparar 10 regímenes diferentes (duales, triples y cuádruples), basados en PCABs o en IBPs, con duraciones de una o dos semanas ⁽⁹⁹⁾. Los SUCRA más altos fueron para la terapia triple basada en vonoprazán (0,95), la terapia cuádruple basada en vonoprazán (0,76) y la terapia dual basada en vonoprazán (0,66), todos con duración de dos semanas. La terapia triple basada en vonoprazán demostró superioridad en comparación con la triple y la cuádruple basadas en IBPs (todas de dos semanas), con un RR de 0,9 (IC 95%: 0,84-0,97) y 0,9 (IC 95%: 0,85-0,95), respectivamente.

Otro metaanálisis en red reciente, que incluyó 101 ensayos clínicos realizados en población china, también encontró superioridad del vonoprazán ⁽¹⁰⁰⁾. En este estudio, se comparó la terapia cuádruple con bismuto y vonoprazán con cinco estrategias basadas en IBPs. El SUCRA más alto fue para la estrategia con vonoprazán (0,84), seguido por la terapia dual con altas dosis (0,78).

Con base en los estudios previos, así como en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis adicionales, se ha confirmado la mayor efectividad de las terapias basadas en vonoprazán en comparación con las basadas en IBPs⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾. En contraste, otros PCABs han mostrado una eficacia similar en estudios de no inferioridad.

Desde nuestro punto de vista, existe la posibilidad de que aumentar la dosis de tegoprazán a 150 o 200 mg diarios pueda mejorar su eficacia, ya que a estas dosis el pH gástrico se mantiene por encima de 6 durante un período más prolongado en 24 horas⁽⁵⁷⁾, en comparación con las dosis actuales de 100 mg.

Seguridad

Efectos adversos de los IBPs

El uso crónico de IBPs se ha vinculado a varios eventos adversos serios. Concretamente, se ha asociado a daño renal, riesgo cardiovascular aumentado, fracturas, algunas infecciones, déficit de micronutrientes, hipergastrinemia, tumores y demencias⁽⁸⁾. Sin embargo, existe controversia sobre estas asociaciones, entre otras razones por que la evidencia que las respalda proviene de estudios retrospectivos observacionales, basados principalmente en bases de datos de reclamaciones, que en general han mostrado una fuerza de la asociación baja (<2)^(9,105,106). Este tipo de estudios, tienen muchos sesgos no controlados, que conjuntamente impiden respaldarse con los criterios de Bradford Hill de la causalidad⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. En contraste, no se encontraron tales efectos adversos serios en el único ensayo clínico realizado con ese propósito, con adecuada potencia para buscarlos⁽¹⁰⁹⁾, excepto infecciones entéricas que fueron más frecuentes en el grupo asignado al IBP. Así mismo, varios estudios han controvertido de manera robusta el desarrollo de reacciones adversas serias como las demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer^(110,111), las malignidades gastrointestinales⁽¹¹²⁾, el riesgo cardiovascular⁽¹¹³⁾, e incluso el daño renal^(114,115). Con base en lo anterior, hasta el momento no se ha demostrado una relación causal entre los IBPs y los diferentes efectos adversos a largo plazo.

Efectos adversos de los PCABs

Estos nuevos medicamentos tienen seguridad a largo plazo, comparables a los IBPs^(65,116). Una revisión sistemática sobre la seguridad de vonoprazán en EAP encontró que los eventos adversos emergentes más frecuentes eran nasofaringitis y diarrea⁽¹¹⁶⁾. En el mismo estudio los eventos adversos en general, los que llevaron a discontinuación del medicamento y los eventos adversos serios parecieron ser similares entre vonoprazán y lansoprazol. Otra revisión sistemática, en este caso limitada a ensayos clínicos de PCABs versus IBPs en EAP, encontró que 35,7% y 32,9% de los pacientes asignados a vonoprazán y a IBPs, respectivamente, desarrollaron eventos adversos emergentes⁽⁶⁵⁾. La RR para estos eventos fue de 1,08 (IC 95%: 0,89-1,31) para vonoprazán, 0,84 (IC 95%: 0,60-1,17) para tegoprazán y 1,37 (IC 95%: 0,92-2,03) para keverprazán. Finalmente, una revisión sistemática más reciente de ensayos clínicos de PCABs versus IBPs en el mantenimiento de EE curada

también comparó la seguridad de estos medicamentos⁽⁶⁹⁾. Los eventos adversos se presentaron en 58% de los que recibieron vonoprazán 10 mg/d, 61% para vonoprazán 20 mg/d y 56% para lansoprazol 15 mg/d. La RR al comparar los últimos dos grupos fue de 1,10 (IC 95%: 1,01-1,20), mientras que no hubo diferencia significativa para los eventos adversos serios, los eventos adversos que llevaron a discontinuación del tratamiento ni para la dosis de vonoprazán de 10mg/d. Los resultados anteriores y los de otros estudios, sugieren que, en general, los PCABs tienen un buen perfil de seguridad, similar al de los IBPs^(46,66-68,98).

Efectos adversos por hipergastrinemia

Los fármacos que bloquean la producción de ácido, como los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y los antagonistas de los receptores H2 (anti-H2), elevan los niveles de gastrina. No obstante, esta elevación no se ha asociado con cambios neoplásicos y, además, los niveles de gastrina retornan rápidamente a la normalidad tras la suspensión del tratamiento^(117,118).

El vonoprazán puede incrementar la gastrina hasta niveles 2-3 veces superiores a los inducidos por los IBPs⁽¹¹⁹⁾, aunque estos valores también se normalizan rápidamente al suspender el fármaco⁽⁷⁹⁾. Otros bloqueadores de la bomba de potasio (PCABs) muestran elevaciones similares a las producidas por los IBPs⁽¹¹⁹⁾. Sin embargo, las implicaciones clínicas de la mayor elevación de gastrina con el vonoprazán aún no son claras.

El estudio VISION evaluó este aspecto mediante el análisis de cambios histológicos en la mucosa gástrica tras el uso prolongado de vonoprazán⁽¹²⁰⁾. En este estudio, se aleatorizaron 202 pacientes con esofagitis erosiva, previamente confirmada y curada por endoscopia, a recibir tratamiento de mantenimiento con vonoprazán 10 mg/día o lansoprazol 15 mg/día. En un análisis interino realizado a las 156 semanas, no se observaron alteraciones neoplásicas o displásicas en ninguno de los grupos, aunque sí se reportó una mayor hiperplasia de células parietales, foveolares y células G en el grupo tratado con vonoprazán. Hasta la fecha, no se ha demostrado una asociación entre el uso de vonoprazán y el desarrollo de cáncer gástrico.

Un estudio observacional retrospectivo, realizado en 2338 pacientes que recibieron tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori* y posteriormente fueron tratados con anti-H2, IBPs o PCABs durante más de 60 días, encontró una asociación entre el uso de PCABs y el desarrollo de cáncer gástrico (HR: 3,55; IC 95%: 1,69-7,46)⁽¹²¹⁾. Sin embargo, este estudio presentaba un período de seguimiento corto y es probable que haya estado sujeto a confusión residual. Además, en el mismo estudio se halló una asociación entre el uso de IBPs y el cáncer gástrico (HR: 1,95; IC 95%: 1,06-3,57).

Dado que aún persiste el debate sobre el posible riesgo de cáncer asociado al uso de IBPs⁽¹²¹⁻¹²³⁾, es poco probable que este interrogante se resuelva a corto plazo en relación con los PCABs. En un estudio reciente, se

encontró que el uso de vonoprazán, en comparación con los anti-H2, incrementaba el riesgo de cáncer gástrico tras la erradicación de *H. pylori*, con un HR de 1,92 (IC 95%: 1,13-3,25) ⁽¹²⁴⁾. No obstante, se trató de un estudio retrospectivo basado en bases de datos de reclamaciones, lo que conlleva diversas limitaciones para establecer una relación causal. Por ejemplo, no se disponía de información sobre la presencia y gravedad de condiciones precursoras como la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal antes de iniciar el tratamiento ⁽¹²⁵⁾. Además, en estudios observacionales, cuando el riesgo relativo (RR) es menor de 2-3, la asociación suele atribuirse a sesgos o confusión residual en lugar de a una verdadera relación causal ^(125,126).

Con base en la evidencia actual, no se ha demostrado una relación causal entre el uso de PCABs y el desarrollo de cáncer gástrico. Por lo tanto, resulta prematuro establecer una conclusión definitiva basándose en estudios de seguimiento a corto plazo. En consecuencia, aún no está claro si la hipergastrinemia inducida por vonoprazán es un fenómeno clínicamente benigno o si podría asociarse con desenlaces adversos.

Efectos adversos sobre la microbiota intestinal

Otro aspecto relevante es la influencia de los PCABs sobre la microbiota intestinal. Se ha descrito que los IBPs pueden facilitar infecciones entéricas por *Clostridioides difficile*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *Campylobacter spp.*, entre otros patógenos, debido a la reducción de la acidez gástrica, que constituye una barrera de defensa fundamental ⁽¹²⁷⁻¹³²⁾. Dado que los PCABs ejercen un efecto supresor más potente sobre la secreción ácida, es posible que generen alteraciones similares.

En un estudio realizado por Otsuka T. y colaboradores, se observaron cambios más marcados en la microbiota intestinal de individuos sanos tras cuatro semanas de tratamiento con vonoprazán en comparación con lansoprazol ⁽¹³³⁾. Específicamente, se evidenció un aumento en los niveles de *Actinomyces*, *Rothia*, *Bacteroides*, *Granulicatella* y *Streptococcus*, junto con una disminución en los niveles de *Blautia* y *Coprococcus*. Estos cambios podrían predisponer a infecciones entéricas.

Adicionalmente, diversas enfermedades han sido asociadas, directa o indirectamente, con alteraciones en la microbiota intestinal, incluyendo: el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano, la enfermedad celíaca y el cáncer colorrectal, entre otras ⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾. El papel que pudieran desempeñar los PCABs en estas patologías es un tema que deberá ser investigado en estudios futuros.

Gastropatías asociadas a la supresión de ácido.

Los PCABs, de manera similar a los IBPs, también producen gastropatías, las cuales se deben a los cambios en la fisiología gástrica, que incluyen el aumento de la gastrina, proliferación de las células entero cromafín “like” y probablemente alteración de la microbiota ^(119,120,133,138). Hasta la fecha se ha descrito una gastropatía específica de los PCABs, que consiste en la producción de un moco viscoso difícil de limpiar con irrigación de agua (“web-like” mucus) ⁽¹³⁹⁾. Las diferentes gastropatías se muestran en la Tabla 3 y ejemplos de éstas en las Figuras 5 y Figura 6.

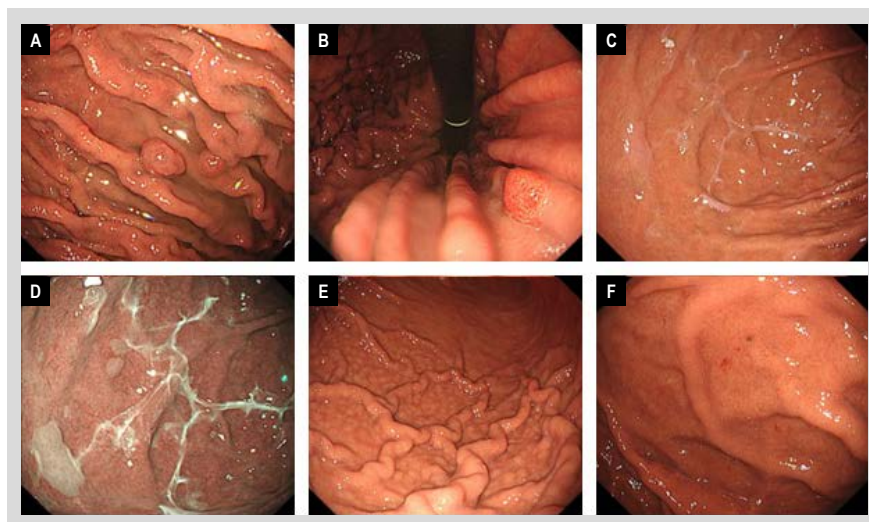
Recomendación de los PCABs en diferentes patologías

Las indicaciones actuales de los PCABs se resumen en la Tabla 4 ^(4,20,44,140-143). Recientemente la Asociación

Tabla 3. Gastropatías producidas por IBPs y por PCABs.

	IBP	PCAB	Hallazgos endoscópicos	Hallazgos patológicos
Pólipos de glándulas fúndicas	Si	Si	Pequeños, blanquecinos rojizos de superficie lisa con límites claros	Protrusión de las células parietales
Pólipos hiperplásicos	Si	Si	Rojizo y su superficie es papilar y el epitelio de la cripta está hinchado	Hiperplasia epitelial foveolar
Múltiples lesiones blancas planas y elevadas	Si	Si	Lesiones blancas redondas lisas ligeramente elevadas	Hiperplasia epitelial foveolar
Mucosa similar a empedrado (“Cobblestone”)	Si	Si	Apariencia de empedrado	Protrusión de células parietales y dilatación quística de glándulas fúndicas
Machas negras	Si	Si	Pigmentación negra de la mucosa gástrica	Contenido de eosinófilos y pigmentación oscura en quistes de glándulas fúndicas
Eritema de la mucosa gástrica	Si	Si	Enrojecimiento lineal	Infiltración de células inflamatorias, protrusión de células parietales, dilataciones de las glándulas oxínticas, congestión, hemorragia focal con congestión debajo de la membrana basal y degeneración vacuolar de las células parietales.
Manchas blancas	Si	Si	Pequeña protrusión blanca hemisférica	Glándulas dilatadas con eosinófilos y fragmentos necróticos epiteliales o un charco de moco
Moco blanquecino “membrana like”	No	Si	Moco blanco transparente	No está claro

Tomado y modificado de Kubo K et al. ⁽¹³⁹⁾. IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio.

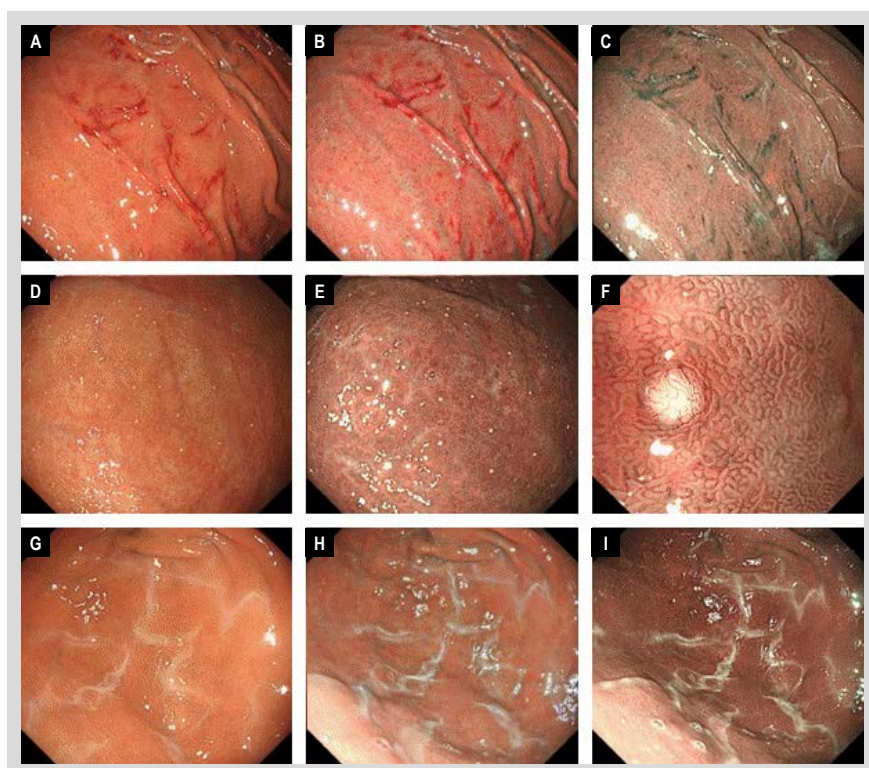


Tomada con permiso de Kubo K et al.⁽¹³⁹⁾ IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio. A) Pólipo de glándula fúndica. B) Pólipo hiperplásico. C, D) Múltiples lesiones blancas y planas elevadas. E) Mucosa en patrón empedrado. F) Puntos negros.

Figura 5. Características endoscópicas de gastropatías por IBPs y PCABs.

Americana de Gastroenterología (AGA) ha liberado su guía de práctica clínica sobre los PCABs⁽¹⁴⁴⁾. En ella presenta recomendaciones sobre su uso en ERGE, úlcera péptica y

en infección por *H pylori*, resumidas en la Tabla 5 y Tabla 6, respectivamente. Estas recomendaciones son congruentes con la evidencia discutida hasta el momento.



Tomada con permiso de Kubo K et al.⁽¹³⁹⁾ IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio. (A-C) El eritema mucoso observado con imagen de luz blanca (WLI) fue resaltado mediante imagen de realce de textura y color (TXI) modo 1 y con imagen de banda estrecha (NBI), respectivamente. (D, E, F) La mucosa con puntos blancos observada con WLI fue resaltada mediante NBI. La magnificación endoscópica con NBI mostró que la superficie mucosa de los puntos blancos era rica en vasos microscópicos. (G, H, I) La mucosa con moco "web-like" observada con WLI fue resaltada mediante TXI modo 1 y NBI, respectivamente.

Figura 6. Características endoscópicas de gastropatías por IBPs y PCABs.

Tabla 4. Indicaciones actuales de PCABs y superioridad sobre los IBPs.

Indicaciones	Superioridad sobre los IBPs
Establecida	
Esofagitis severa (C y D de los Ángeles)	Si
Esofagitis leve (A y B de los Ángeles)	Probablemente si
Erradicación de <i>H. pylori</i>	Si
Prevención de gastropatías por AINES	No
Enfermedad por reflujo no erosiva	No
Bajo evaluación	
Esofagitis eosinofílica	Probablemente no
Tratamiento de úlceras por AINES	Probablemente no
Úlcera péptica idiopática	Probablemente si
Prevención de sangrado tardío post disección submucosa endoscópica	Probablemente si
Dispepsia funcional	Probablemente no
Potencial	
Tratamiento de sangrado y prevención de re-sangrado gastrointestinal superior no varicoso	Probablemente si
Esófago de Barrett	Probablemente si

Tomado y modificado de Scarpignato C *et al.* (4). IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio; AINES: anti inflamatorios no esteroideos.

Conclusiones

Los PCABs son fármacos prometedores que presentan ventajas farmacológicas indiscutibles frente a los IBPs, con un perfil de seguridad similar. No obstante, la mayoría de los estudios disponibles provienen de Asia, y hasta el momento, los datos en poblaciones occidentales siguen siendo limitados.

Las recientes recomendaciones de la AGA son claras y se alinean con la evidencia disponible. Sin embargo, más allá de su uso en esofagitis severa (grados C y D), un aspecto clave por explorar es su eficacia comparativa con los IBPs de segunda generación (esomeprazol y rabeprazol) en otras indicaciones, considerando que estos últimos tienen menor impacto en función del tipo de metabolizador de CYP2C19.

Los estudios de no inferioridad entre tegoprazán y vonoprazán frente a esomeprazol han mostrado resultados similares en la erradicación de *H. pylori*. Además, sería

Tabla 6. Recomendaciones de AGA 2024 sobre uso de PCABs en infección por *H. pylori* y úlceras pépticas.

Utilizar PCABs en vez de IBPs en los diferentes regímenes de erradicación para a mayoría de pacientes infectados por <i>H. pylori</i> .
No utilizar PCABs como primera línea en el tratamiento o profilaxis de úlcera pépticas.
A pesar de la evidencia insuficiente de los PCABs como tratamiento de primera línea en pacientes con úlceras gastroduodenales sangrantes y estigmas endoscópicos de alto riesgo, los PCABs podrían ser utilizados por su rápido comienzo de acción y su potente capacidad para bloquear la producción de ácido.

IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio.

Tabla 5. Recomendaciones de AGA 2024 sobre uso de PCABs en enfermedad por reflujo gastroesofágico.

No utilizar los PCABs como terapia inicial en las entidades en las cuales no sean superiores a os IBPs. Incluso en casos de una modesta superioridad clínica sobre dosis dobles de IBPs, los PCABS no son costos eficaces como terapia de primera línea
No utilizar PCABs como terapia de primera línea en pacientes con pirosis no investigada como tampoco en ERNE. Sin embargo, podrían utilizarse en pacientes seleccionados con reflujo relacionado con ácido, cuando hay fracaso con dos dosis de IBPs
No utilizar PCABs como terapia de primera línea en pacientes con esofagitis erosivas leves (A y B Los Ángeles). Pueden ser utilizados como segunda línea si dos dosis de IBPs no son eficaces cuando hay reflujo ácido
Los PCABs pueden utilizarse como una opción terapéutica para la cicatrización y mantenimiento de esofagitis severas (C y D de los Ángeles). No obstante, teniendo en cuenta los altos costos de los PCABs en USA y la falta de estudios que los comparen dosis dobles de IBPs, aún no están claros los beneficios sobre los desenlaces endoscópicos entre esos dos abordajes

IBP: inhibidor de bomba de protones; PCAB: bloqueadores ácidos competitivos de potasio.

relevante incluir en futuras comparaciones las formulaciones de liberación inmediata. La recomendación de la AGA de utilizar los PCABs en vez de IBPs en los diferentes esquemas de erradicación, coincide con la reciente guía de práctica del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) (144). Finalmente, en el contexto occidental, un aspecto fundamental a investigar es la costo-efectividad de los PCABs en comparación con los IBPs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Rubio M. Historical perspective of gastric acid inhibition. *Drugs*. 2005;65 Suppl 1:1-6. doi: 10.2165/00003495-200565001-00002.

2. Shin JM, Vagin O, Munson K, Kidd M, Modlin IM, Sachs G. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(2):264-81. doi: 10.1007/s00018-007-7249-x.

3. Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 2(Suppl 2):S226-242. doi: 10.1097/MCG.0b013e31803233b7.

4. Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(11):273-93. doi:10.1007/s11894-024-00939-3.

5. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502.

6. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2):79-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x.

7. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1869-78. doi: 10.1185/03007990903035745.

8. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023;59(2):115-27. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.

9. Scarpignato C, Tolone S. Addressing long-term PPI safety. *Dig Liver Dis.* 2020;52(8):853-6. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.025.
10. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: towards extended acid suppression--the search continues. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(8):1027-9. doi: 10.1111/apt.13384.
11. Helgadottir H, Björnsson ES. Problems associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5469. doi: 10.3390/ijms20215469.
12. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):493-6. doi: 10.3748/wjg.v13.i4.493.
13. Geibel J. Gastric secretions en Yamada's Textbook of Gastroenterology, Seventh Edition. En: Wang TC, Camilleri M, Lebowitz B, Lok AS, Sandborn WJ, Wang KK, et al. John Wiley & Sons Ltd.; 2022. p. 313-333.
14. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:103-31. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200.
15. Song YH, Ma JY, Mardh S, Liu T, Sjöstrand SE, Rask L, et al. Localization of a pernicious anaemia autoantibody epitope on the α -subunit of human H,K-adenosine triphosphatase. *Scand. J Gastroenterol.* 1994;29 (2):122-127. doi: 10.3109/00365529409090449.
16. Ueno S, Takeda K, Noguchi S, Kawamura M. Significance of the beta-subunit in the biogenesis of Na⁺/K⁺-ATPase. *Biosci Rep.* 1997;17(2):173-88. doi: 10.1023/a:1027333529412.
17. Abe K, Tani K, Nishizawa T, Fujiyoshi Y. Inter-subunit interaction of gastric H⁺,K⁺-ATPase prevents reverse reaction of the transport cycle. *EMBO J.* 2009;28(11):1637-43. doi: 10.1038/emboj.2009.102.
18. Dürr KL, Tavrız NN, Dempski RE, Bamberg E, Friedrich T. Functional Significance of E2 State Stabilization by Specific α/β -Subunit Interactions of Na,K- and H,K-ATPase*. *J Biol Chem.* 2009;284(6):3842-54. doi: 10.1074/jbc.M808101200.
19. Callaghan JM, Khan MA, Alderuccio F, van Driel IR, Gleeson PA, Toh BH. Alpha and beta subunits of the gastric H⁺/K⁺-ATPase are concordantly targeted by parietal cell autoantibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity.* 1993;16(4):289-95. doi: 10.3109/08916939309014648.
20. Huang KZ, Weber HC. Potassium-competitive acid blockers and acid-related disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(3):107-14. doi: 10.1097/MED.0000000000000858.
21. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528-34. doi: 10.1007/s11894-008-0098-4.
22. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23 Suppl 2:2-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.
23. Wiesner A, Zwolińska-Wcisło M, Paško P. Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy-A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3527. doi: 10.3390/ijerph18073527.
24. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25-35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
25. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamada M, Sugimoto M, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1048-59. doi: 10.1111/apt.13588.
26. Dean L, Kane M. Omeprazole therapy and CYP2C19 genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical genetics summaries. National Center for Biotechnology Information (US); 2024.
27. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245401. doi: 10.1371/journal.pone.0245401.
28. Howden CW. Immediate-Release Omeprazole/Sodium Bicarbonate. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2006;2(5):386.
29. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(14):2501-10. doi: 10.1517/14656566.6.14.2501.
30. Small RE. Advances in Proton Pump Inhibitor Therapy: An Immediate-Release Formulation of Omeprazole [Internet]. Semantic Scholar; 2005 [citado 3 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Advances-in-Proton-Pump-Inhibitor-Therapy%3A-An-of-Small/59fd55b10342abed9eba0556c63c91b78b929521>
31. Kim D, Park MS, Yoo BW, Hong T, Park SJ, Kim CO. The safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of immediate-release formulation containing esomeprazole 20 mg/sodium bicarbonate 800 mg in healthy adult male. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3151-9. doi: 10.2147/DDDT.S212491.
32. Howden CW, Ballard ED, Koch FK, Gautille TC, Bagin RG. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(4):323-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31818a386e.
33. Santarus, Inc. [Internet]. Washington, D.C.; US Securities And Exchange Commission; 2007 [citado 3 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1172480/000093639208000170/a38641e10vk.htm>
34. Jing S, Zhu Y, Liu W, Yang K, Hu L, Deng D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate Immediate-Release Capsules in Healthy Chinese Volunteers: A Cross-Over, Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2021;38(3):1660-76. doi: 10.1007/s12325-021-01644-7.
35. Park SH, Lee KN, Lee OY, Choi MG, Kim JH, Sung IK, et al. A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2023;17(2):226-33. doi: 10.5009/GNL220023.
36. Banerjee R, Reddy DN, Guda NM, Kalpala R, Mahurkar S, Darisetty S, et al. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: a wireless pH metry analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):43-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05994.x.
37. Audi S, Burrage DR, Lonsdale DO, Pontefract S, Coleman JJ, Hitchings AW, et al. The 'top 100' drugs and classes in England: an updated 'starter formulary' for trainee prescribers. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2562-71. doi: 10.1111/bcp.13709.
38. Galappaththy P, Ranasinghe P, Liyanage CK, Wijayabandara M, Warapitiya DS, Jayasekara D, et al. Core Prescribing Indicators and the Most Commonly Prescribed Medicines in a Tertiary Health Care Setting in a Developing Country. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2021;2021:6625377. doi: 10.1155/2021/6625377.
39. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [citado 1 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
40. Fuentes AV, Pineda MD, Venkata KCN. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy (Basel).* 2018;6(2):43. doi: 10.3390/pharmacy6020043.
41. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric H⁺K-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch.* 2009;457(3):609-22. doi: 10.1007/s00424-008-0495-4.
42. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther.* 2016;168:12-22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.08.001.
43. Antequera CM, Orleck K, Jacob R, Kenneally A, Wright WL. Potassium-competitive acid blockers: rethinking acid suppression for gastroesophageal reflux disease and

- Helicobacter pylori*. *Postgrad Med*. 2024;136(2):131-40. doi: 10.1080/00325481.2024.2320081.
44. Wong N, Reddy A, Patel A. Potassium-Competitive Acid Blockers: Present and Potential Utility in the Armamentarium for Acid Peptic Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(12):693-700.
 45. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs*. 2015;75(4):439-43. doi: 10.1007/s40265-015-0368-z.
 46. Tietto A, Faggin S, Scarpignato C, Savarino EV, Giron MC. Safety of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2025;21(1):53-68. doi: 10.1080/17425255.2024.2397433.
 47. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):570-90. doi: 10.1007/s11938-018-0206-y.
 48. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):636-48. doi: 10.1111/apt.13121.
 49. Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M, Takahashi J, Morohashi A, Hirabayashi H, *et al.* In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker. *Xenobiotica*. 2017;47(12):1027-34. doi: 10.1080/00498254.2016.1203505.
 50. Yang E, Kim S, Kim B, Kim B, Kim Y, Park SS, *et al.* Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(7):3288-96. doi: 10.1111/bcp.15268.
 51. Karyampudi A, Ghoshal UC, Singh R, Verma A, Misra A, Saraswat VA. Esophageal Acidification During Nocturnal Acid-breakthrough with Ilaprazole Versus Omeprazole in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):208-17. doi: 10.5056/jnm16087.
 52. Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1309-16. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.t01-1-01281.x.
 53. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(12):1231-4. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00419.x.
 54. Ghoshal UC, Chourasia D, Tripathi S, Misra A, Singh K. Relationship of severity of gastroesophageal reflux disease with gastric acid secretory profile and esophageal acid exposure during nocturnal acid breakthrough: a study using 24-h dual-channel pH-metry. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):654-61. doi: 10.1080/00365520701864635.
 55. Tutuian R, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough - approach to management. *MedGenMed*. 2004;6(4):11.
 56. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):763-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.221.a.x.
 57. Han S, Choi HY, Kim YH, Choi S, Kim S, Nam JY, *et al.* Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study. *Gut and Liver*. 2023;17(1):92-9. doi: 10.5009/gnl220050.
 58. Zou S, Ouyang M, Cheng Q, Shi X, Sun M. Acid-suppressive drugs: A systematic review and network meta-analysis of their nocturnal acid-inhibitory effect. *Pharmacotherapy*. 2024;44(2):171-83. doi: 10.1002/phar.2899.
 59. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas [Internet]. Lima: INVIMA [citado 25 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcm.jsp
 60. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 8 de enero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
 61. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, *et al.* The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-9. doi: 10.1111/dote.12511.
 62. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, *et al.* Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):240-51. doi: 10.1111/apt.13461.
 63. Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, *et al.* Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2020;69(2):224-30. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318365.
 64. Laine L, DeVault K, Katz P, Mitev S, Lowe J, Hunt B, *et al.* Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2023;164(1):61-71. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.041.
 65. Simadibrata DM, Syam AF, Lee YY. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(12):2217-28. doi: 10.1111/jgh.16017.
 66. Zhuang Q, Chen S, Zhou X, Jia X, Zhang M, Tan N, *et al.* Comparative Efficacy of P-CAB vs Proton Pump Inhibitors for Grade C/D Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):803-13. doi: 10.14309/ajg.0000000000002714.
 67. Simadibrata DM, Lesmana E, Fass R. Vonoprazan is superior to lansoprazole for healing of severe but not mild erosive esophagitis: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(6):988-99. doi: 10.1111/jgh.16486.
 68. Agago DE, Hanif N, Ajay Kumar AS, Arsalan M, Kaur Dhanjal M, Hanif L, *et al.* Comparison of Potassium-Competitive Acid Blockers and Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 16(7):e65141. doi: 10.7759/cureus.65141.
 69. Simadibrata DM, Lesmana E, Pratama MIA, Sugiharta AJ, Winarizal AS, Lee YY, *et al.* A systematic review with meta-analysis: Efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker compared with proton pump inhibitor in the maintenance of healed erosive esophagitis. *JGH Open*. 2024;8(3):e13053. doi: 10.1002/jgh3.13053.
 70. Seo S, Jung HK, Gyawali CP, Lee HA, Lim HS, Jeong ES, *et al.* Treatment Response With Potassium-competitive Acid Blockers Based on Clinical Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(3):259-71. doi: 10.5056/jnm24024.
 71. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):656-64. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00288-5.
 72. Scarpignato C. Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):697-704. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01977.x.
 73. Gabbard S, Vijayvargiya S. Functional heartburn: An underrecognized cause of PPI-refractory symptoms. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):799-806. doi: 10.3949/ccjm.86a.19006.
 74. Kahrilas PJ, Boeckstaens G, Smout AJPM. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best*

- Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(3):401-14. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.005.
75. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(4):537-45. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x.
 76. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 77. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, *et al.* Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2016;81-82:1-7. doi: 10.1016/j.curtheres.2016.12.001.
 78. Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, Kudou K, Araki T, Miyagi T, *et al.* Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients With Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(11):e00101. doi: 10.14309/ctg.0000000000000101.
 79. Fass R, Vaezi M, Sharma P, Yadlapati R, Hunt B, Harris T, *et al.* Randomised clinical trial: Efficacy and safety of on-demand vonoprazan versus placebo for non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(10):1016-27. doi: 10.1111/apt.17728.
 80. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, Lee SW, Kwon JG, Lee DH, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):402-11. doi: 10.1111/apt.16477.
 81. Hamada S, Ihara E, Ikeda H, Muta K, Ogino H, Chinen T, *et al.* Clinical Characterization of Vonoprazan-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion.* 2021;102(2):197-204. doi: 10.1159/000503340.
 82. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390(10094):613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-787.
 83. Oh H, Kim KH, Lee KH, Yoo DW, Yoon IM. Efficacy of potassium-competitive acid blockers vs. proton pump inhibitors on gastric ulcers: Bayesian and frequentist network meta-analysis with cross-inference through a quality management system. *Research Square;* 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-2167246/v1.
 84. Wang W xin, Li R jie, Li X fei. Efficacy and Safety of Potassium-Competitive Acid Blockers vs Proton Pump Inhibitors for Peptic Ulcer Disease or Postprocedural Artificial Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15:e1. doi: 10.14309/ctg.0000000000000754.
 85. Scott DR, Sachs G, Marcus EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-1747. doi: 10.12688/f1000research.8598.1.
 86. Sjöstedt S, Sagar M, Lindberg G, Wikström B, Nord CE, Seensalu R. Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):39-43.
 87. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, *et al.* Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497.
 88. Kawai T, Takahashi S, Suzuki H, Sasaki H, Nagahara A, Asaoka D, *et al.* Changes in the first line *Helicobacter pylori* eradication rates using the triple therapy-a multicenter study in the Tokyo metropolitan area (Tokyo *Helicobacter pylori* study group). *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:29-32. doi: 10.1111/jgh.12796.
 89. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, *et al.* Meta-Analysis of First-Line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea: Is It Time to Change? *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):704-13. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.704.
 90. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, *et al.* Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(6):719-30. doi: 10.1111/apt.13325.
 91. Nabeta H, Shinozaki S, Abe Y, Koyanagi R, Nakamichi T, Kobayashi Y, *et al.* A Potassium-Competitive Acid Blocker-Based Regimen as Second-Line Therapy Improves *Helicobacter pylori* Eradication. *Digestion.* 2020;101(3):332-8. doi: 10.1159/000499857.
 92. Oh M, Lee H, Kim S, Kim B, Song GS, Shin JG, *et al.* Evaluation of pharmacokinetic drug-drug interaction between tegoprazan and clarithromycin in healthy subjects. *Transl Clin Pharmacol.* 2023;31(2):114-23. doi: 10.12793/tcp.2023.31.e11.
 93. Cho JH. Bismuth add-on improves the efficacy of 2-week tegoprazan-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a real-world evidence study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22(9):793-9. doi: 10.1080/14787210.2024.2329251.
 94. Jung YS, Kim S, Kim HY, Noh SJ, Park JH, Sohn CI, *et al.* Efficacy and Tolerability of 14-Day Tegoprazan- versus Rabeprazole-Based Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori*: A Real-World Evidence Study. *Gut and Liver.* 2023;17(5):711-21. doi: 10.5009/gnl220218.
 95. Lee JW, Kim N, Lee J, Jo SY, Lee DH. Efficacy of Tegoprazan-Containing Sequential Eradication Treatment Compared to Esomeprazole-Containing Sequential Eradication of *Helicobacter pylori* in South Korea, a Region With High Antimicrobial Resistance: A Prospective, Randomized, Single Tertiary Center Study. *Helicobacter.* 2024;29(5):e13143. doi: 10.1111/hel.13143.
 96. Kong Q, Mirza IA, Zhang X, Song X, Li X, Zhang Q, *et al.* Fourteen-Day Tegoprazan-Amoxicillin Dual Therapy as the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection (SHARE2301): A Multicenter, Noninferiority, Randomized Clinical Trial. *Helicobacter.* 2024;29(3):e13098. doi: 10.1111/hel.13098.
 97. Park CH, Park JH, Jung YS. Comparative Efficacy of Tegoprazan vs Esomeprazole/Sodium Bicarbonate for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(11):e00632. doi: 10.14309/ctg.0000000000000632.
 98. Kanu JE, Soldera J. Treatment of *Helicobacter pylori* with potassium competitive acid blockers: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2024;30(9):1213-23. doi: 10.3748/wjg.v30.i9.1213.
 99. Jiang Y, Zhang R, Fang Y, Zhao R, Fu Y, Ren P, *et al.* P-CAB versus PPI in the eradication of *Helicobacter pylori*: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2024;17:17562848241241223. doi: 10.1177/17562848241241223.
 100. Li J, Shi H, Zhou F, Xie L, Lin R. The Efficacy and Safety of Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in China: A Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2024;58(1):12-23. doi: 10.1097/MCG.0000000000001902.
 101. Du RC, Hu YX, Ouyang Y, Ling LX, Xu JY, Sa R, *et al.* Vonoprazan and amoxicillin dual therapy as the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2024;29(1):e13039. doi: 10.1111/hel.13039.
 102. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, *et al.* Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion.* 2020;102(3):319-25. doi: 10.1159/000504939.
 103. Wang Z, Wang F. Efficacy and safety comparison of *Helicobacter pylori* eradication between vonoprazan dual therapy versus triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Therap*

- Adv Gastroenterol. 2022;15:17562848221125308. doi: 10.1177/17562848221125308.
104. Chen PY, Tsai FP, Chen MJ, Yang HY, Wu MS, Liou JM. Vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Gut*. 2024;73(5):872-4. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329826.
 105. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):519-28. doi: 10.1038/ajg.2018.29.
 106. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.047.
 107. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis*. 2016;48(8):851-9. doi: 10.1016/j.dld.2016.05.018.
 108. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300. doi: 10.1177/003591576505800503.
 109. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056.
 110. Ahn N, Nolde M, Krause E, Güntner F, Günter A, Tauscher M, *et al.* Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):602-16. doi: 10.1111/bcp.15583.
 111. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U, Kamal S, Khan M, Khan Z, *et al.* No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):671-8. doi: 10.14309/ajg.0000000000000500.
 112. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, Jensen CD, Fireman BH, Quesenberry CP, *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):706-15. doi: 10.14309/ajg.0000000000000591.
 113. Mosholder AD, Hada M, Leishear K. Proton-Pump Inhibitors and Cardiovascular Adverse Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(2):362-369. doi: 10.14309/ajg.00000000000003058.
 114. Weir MR. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease: Fact or Fiction? *Am J Nephrol*. 2024;55(4):499-508. doi: 10.1159/000538755.
 115. Rajan P, Iglay K, Rhodes T, Girman CJ, Bennett D, Kalantar-Zadeh K. Risk of bias in non-randomized observational studies assessing the relationship between proton-pump inhibitors and adverse kidney outcomes: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221074183. doi: 10.1177/17562848221074183.
 116. Moraes-Filho JPP, Domingues G, Chinzon D, Guedes JLS, Santos CY, Zaterka S. Vonoprazan in the management of gastric/peptic ulcers: a systematic review of safety data. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(4):266-73. doi: 10.5114/pg.2022.112777.
 117. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(6):649-63. doi: 10.1111/apt.13324.
 118. Murugesan SVM, Varro A, Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(10):1055-68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03976.x.
 119. Hwang I, Lee S. Editorial: deja vu all over again - let the P-CAB wars begin. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(8):914-915. doi: 10.1111/apt.17444.
 120. Haruma K, Kinoshita Y, Yao T, Kushima R, Akiyama J, Aoyama N, *et al.* Randomised clinical trial: 3-year interim analysis results of the VISION trial to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive oesophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):139. doi: 10.1186/s12876-023-02772-w.
 121. Arai J, Hayakawa Y, Niikura R, Ihara S, Aoki T, Honda T, *et al.* Letter: Potassium-competitive acid blockers may increase the risk of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication a retrospective multicentre-cohort analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(10):1196-8. doi: 10.1111/apt.17461.
 122. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. Letter: proton pump inhibitors, hypergastrinaemia and the risk of gastric neoplasia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(3):389-389. doi: 10.1111/apt.13282.
 123. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2058-70. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2058.
 124. Arai J, Miyawaki A, Aoki T, Niikura R, Hayakawa Y, Fujiwara H, *et al.* Association Between Vonoprazan and the Risk of Gastric Cancer After *Helicobacter pylori* Eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(6):1217-1225.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.037.
 125. Howden CW, Chey WD, Shah SC. Re-evaluating the Proposed Association Between Vonoprazan and Gastric Cancer Following Eradication of *H. pylori* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(1):182-3. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.015.
 126. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):920-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826af61a.
 127. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, *et al.* Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
 128. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42. doi: 10.1186/2049-2618-2-42.
 129. Bouwknecht M, van Pelt W, Kubbinga ME, Weda M, Havelaar AH. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use - an ecological study. *Euro Surveill*. 2014;19(32):20873. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.32.20873.
 130. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-70. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
 131. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2905-14. doi: 10.1111/1462-2920.12285.
 132. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Pisegna JR. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):42. doi: 10.1007/s11894-017-0577-6.
 133. Otsuka T, Sugimoto M, Inoue R, Ohno M, Ban H, Nishida A, *et al.* Influence of potassium-competitive acid blocker on the gut microbiome of *Helicobacter pylori*-negative healthy individuals. *Gut*. 2017;66(9):1723-5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313312.
 134. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, *et al.* Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol*. 2010;10:63. doi: 10.1186/1471-2180-10-63.
 135. Vogtmann E, Hua X, Zeller G, Sunagawa S, Voigt AY, Herczog R, *et al.* Colorectal Cancer and the Human Gut Microbiome: Reproducibility with Whole-Genome Shotgun Sequencing.

- PLoS One. 2016;11(5):e0155362. doi: 10.1371/journal.pone.0155362.
136. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 11):3205-15. doi: 10.1099/mic.0.043257-0.
 137. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
 138. Abuduwaili M, Boda T, Ito M, Takigawa H, Kotachi T, Matsuo T, *et al.* Serum Gastrin and Pepsinogen Levels after Administration of Acid Secretion Inhibitors for Ulcers due to Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:2830227. doi: 10.1155/2022/2830227.
 139. Kubo K, Kimura N, Kato M. Potassium-competitive acid blocker-associated gastric mucosal lesions. *Clin Endosc*. 2024;57(4):417-23. doi: 10.5946/ce.2023.279.
 140. Chey WD, Howden CW, Moss SF, Morgan DR, Greer KB, Grover S, *et al.* ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2024 Sep 1;119(9):1730-1753. doi: 10.14309/ajg.0000000000002968.
 141. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, *et al.* Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Rep*. 2017;6(2):175-80. doi: 10.3892/br.2016.828.
 142. Huh CW, Youn YH, Jung DH, Cha RR, Kim YJ, Jung K, *et al.* Efficacy of Tegoprazan in Patients With Functional Dyspepsia: A Prospective, Multicenter, Single-arm Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(3):313-21. doi: 10.5056/jnm23150.
 143. Armstrong D. Potassium-Competitive Acid Blockers and Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19(5):295-8.
 144. Patel A, Laine L, Moayyedi P, Wu J. AGA Clinical Practice Update on Integrating Potassium-Competitive Acid Blockers Into Clinical Practice: Expert Review. *Gastroenterology*. 2024;167(6):1228-38. doi: 10.1053/j.gastro.2024.06.038.