



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La búsqueda del Grial: una carrera por la supresión ácida



S. Sobrino-Cossío^{a,b,*}, O. Teramoto-Matsubara^{b,c}, G. Mateos-Pérez^{a,d},
J.M. Abdo-Francis^{b,d}, J. Tawil^e, C. Olgún-Ramírez^b, A. Orozco-Gamiz^f
y E.S. Galvis-García^{b,g}

^a Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^b Gástrica, Centro Avanzado en Endoscopia y Estudios Funcionales, Ciudad de México, México

^c Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

^d Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México, México

^e Departamento de Trastornos Funcionales Digestivos,

Gedyt-Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica, Buenos Aires, Argentina

^f Gastrolab Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal, Guadalajara, Jalisco, México

^g Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

Recibido el 26 de febrero de 2019; aceptado el 30 de abril de 2019

Disponible en Internet el 22 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la
bomba de protones;
ERGE;
Farmacocinética de
los IBP;
Supresión ácida
farmacológica;
Isomería

Resumen Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el estándar de referencia para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) la supresión ácida se asocia con una alta tasa de cicatrización de la mucosa; sin embargo, la respuesta sintomática difiere entre los fenotipos endoscópicos. Las manifestaciones extraesofágicas tienen buena respuesta clínica en quienes presentan una exposición anormal al ácido (prueba diagnóstica) en el esófago.

Los IBP han demostrado su efectividad para disminuir la intensidad sintomática en el reflujo nocturno y en los trastornos del sueño, mejorando la calidad de vida y la productividad laboral. Esto se logra, en ocasiones, mediante las modificaciones al fraccionar o aumentar la dosis, así como la galénica.

Estos fármacos no están exentos de aspectos controversiales en relación con los eventos adversos asociados. El desarrollo tecnológico está encaminado a mejorar el rendimiento del IBP mediante el incremento de la vida media, la concentración máxima y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas mediante la galénica, y por otra parte a crear fármacos más seguros y tolerables.

* Autor para correspondencia. Servicio de Endoscopia, Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa 1055-776 Col. Héroes de Padierna C.P. 10700, Ciudad de México, México

Correo electrónico: ssobrinocossio@gmail.com (S. Sobrino-Cossío).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.04.002>

0375-0906/© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

En esta revisión nos enfocamos a los mecanismos de acción, las propiedades farmacocinéticas y los avances tecnológicos para incrementar el rendimiento farmacológico de un IBP.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Proton pump inhibitors;
GERD;
PPI
pharmacokinetics;
Pharmacologic acid suppression;
Isomerism

In search of the grail: A race for acid suppression

Abstract Proton pump inhibitors are the reference standards for the treatment of acid-related diseases. Acid suppression in gastroesophageal reflux disease is associated with a high rate of mucosal cicatrization, but symptom response differs among endoscopic phenotypes. Extraesophageal manifestations have a good clinical response in patients that present with abnormal acid exposure (diagnostic test) in the esophagus.

Proton pump inhibitors have shown their effectiveness for reducing symptom intensity in nighttime reflux and sleep disorders, improving quality of life and work productivity. That can sometimes be achieved through dose modifications by splitting or increasing the dose, or through galenic formulation.

Proton pump inhibitors are not exempt from controversial aspects related to associated adverse events. Technological development is directed at improving proton pump inhibitor performance through increasing the half-life, maximum concentration, and area under the curve of the plasma concentrations through galenic formulation, as well as creating safer and more tolerable drugs.

The present review is focused on the mechanisms of action, pharmacokinetic properties, and technological advances for increasing the pharmacologic performance of a proton pump inhibitor.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La burimamida (1972) fue el primer antagonista de los receptores-H₂ (ARH₂) validado en humanos. El prototipo fue la cimetidina, descubierta en 1976, y después vinieron la ranitidina (1981), la famotidina (1981) y la nizatidina (1987)¹⁻³.

La carrera por la supresión ácida con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se inició con el descubrimiento del timoprazol (1975)², asociado a toxicidad (tiromegalia y atrofia del timo)³, y se desarrolló con el omeprazol (1979) al modificar el anillo de bencimidazol⁴. Sin embargo, las inquietudes sobre los efectos de la supresión prolongada restringieron la dosis inicial (20 mg)^{4,5}. Más tarde aparecieron el lansoprazol 30 mg (1995), el rabeprazol 10 mg (1999) y el pantoprazol 40 mg (2000).

Los IBP tienen una vida media (t_{1/2}) plasmática de 1-1.5 h⁶. Son formas racémicas con dos isómeros equimoleculares (izquierda-levógiro y derecha-dextrógiro) con igual fórmula química pero diferente estructura, propiedades y configuraciones. El *s*-enantiómero (levógiro) del omeprazol, el esomeprazol (2000), fue creado mediante la isomería⁶.

La adición de una capa de bicarbonato de sodio (2006) al omeprazol logró la rápida alcalinización gástrica, la activación de las bombas de protones (BP) y el incremento de su absorción, reflejándose en la concentración máxima [C_{max}]⁷. El dexlansoprazol (*R*-lansoprazol) fue creado al girar la molécula de lansoprazol; su rendimiento aumentó al agregarse un

sistema de liberación dual que produjo una mayor área bajo la curva de la concentración plasmática [AUC₂₄]⁸.

Los IBP son la tercera clase de drogas más vendidas en el mundo y no han estado exentos de controversias con respecto a su seguridad. Más de 21 millones de personas recibieron una prescripción en Estados Unidos, y las ventas anuales fueron reportadas en \$13,900 millones^{9,10}. En 2010 la *Food and Drug Administration* (FDA) requirió que los fabricantes advirtieran del riesgo asociado a fracturas¹¹, y después, de hipomagnesemia¹², eventos cardiovasculares (EACV)¹³ (2013), demencia¹⁴, insuficiencia renal crónica¹⁵, neumonía adquirida en la comunidad¹⁶ y osteoporosis¹⁰ (2016).

Vaezi et al.¹⁷ señalaron que es responsabilidad de los investigadores y de los medios de comunicación evitar una «epidemia de ansiedad» exhortando a «un enfoque más crítico y responsable para que los resultados débiles no se presenten al público como hechos».

La evidencia de estas asociaciones causales es muy débil, con inconsistencias en el tamaño del efecto debido a los diseños metodológicos. Por ejemplo, el riesgo de EACV fue mayor en estudios observacionales comparado con los aleatorios (RM 1.25 vs. 0.89, *p*=0.85)¹⁸. La **tabla 1** resume las estimaciones del tamaño del efecto en los eventos adversos.

La fuerza de la asociación (criterios de Hill) evalúa la causalidad en los estudios observacionales. Podemos ver que aunque los resultados en la mayoría de los estudios reportan una significancia estadística (*p*<0.05), la razón de momios

Tabla 1 Estimaciones más recientes del tamaño del efecto

Evento adverso	Tamaño del efecto (IC 95%)	
Heterogeneidad		
Infección enteral	OR 2.55 (1.53-4.26)	Sí
Neumonía adquirida-comunidad	OR 1.49 (1.16-1.92)	Sí
Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	OR 1.26 (1.12-1.29)	Sí
Fractura de cadera	OR 1.26 (1.16-1.36)	Sí
Demencia	HR 1.44 (1.36-1.52)	N/A
Deficiencia de vitamina B12	HR 1.83 (1.36-2.46)	Limitrofe
Falla renal crónica	RR 1.36 (1.07-1.72)	Sí
Infarto de miocardio	OR 1.16 (1.09-1.24)	N/A

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.
Fuente: Laheij et al.¹⁶.

(RM) es < 3.0, con amplios intervalos de confianza del 95% (IC 95%), lo cual traduce una gran heterogeneidad de los datos o un tamaño muestral pequeño.

Una RM > 3.0 es probable que tenga una asociación causal, pero la mayoría de los reportes caen en zonas de «sesgo potencial» (0.33-3.0); es importante señalar que la mayoría de los fenómenos naturales son multifactoriales, por lo cual no es sorprendente el modesto tamaño del efecto^{17,19}. En general, se ha recomendado el uso adecuado (indicaciones aprobadas), a la dosis efectiva más baja, y que en los no-respondedores al IBP no debe aumentarse la dosis ni mantener una terapia continua²⁰.

Haciendo una analogía, la carrera por la supresión ácida representa la lucha entre diferentes caballeros medievales, con todas las herramientas disponibles (estructura, dosis, isomería, mecanismos de liberación, etc.), por alcanzar la fortaleza (la célula parietal) en donde se encuentra escondido el Santo Grial (la enzima secretora del ácido).

La secreción ácida: un universo ácido

El sistema nervioso entérico es la red neural que inerva el estómago y se origina en los plexos mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner. Las fibras aferentes (80-90%) y eferentes (10-20%) del nervio vago interactúan con el control parasimpático del corazón, de los pulmones y del tracto digestivo²¹⁻²³.

La fase cefálica de la secreción ácida, mediada por mecanismos colinérgicos y vagales, se inicia con el solo ver, pensar, probar u oler la comida, y con la deglución. Es un reflejo, «todo pasa a través de los sentidos». En la fase gástrica se produce la máxima secreción e involucra al nervio vago y a la gastrina. Las terminaciones aferentes vagales detectan el alimento y la distensión gástrica libera la acetilcolina al estimular los receptores²³.

La célula parietal: el origen del ácido

La célula parietal (CeP) secreta ácido clorhídrico (HCl) y factor intrínseco^{24,26}. La secreción ácida se produce en respuesta a estímulos neurocrinos, paracrinos y endocrinos. Los receptores de la membrana basolateral responderán a los estímulos de la histamina (H), de la acetilcolina y de la gastrina. La gastrina activa las células

enterocromafines liberando H, que estimula a la CeP activando a la adenilciclase para producir el AMP cíclico (3',5'-monofosfato cíclico de adenosina). La H cambia la morfología de la CeP en reposo para que entre en actividad. Las vesículas del citosol conteniendo a la enzima H⁺/K⁺-ATPasa se fusionan a la membrana apical exponiéndose al canalículo^{25,26}.

La enzima H⁺, K⁺-ATPasa abre la compuerta y se produce el ácido

Esta enzima α , β -heterodimérica tiene dos componentes. El sitio que aumenta la velocidad de reacción química (catalítico) está en la subunidad α (PM ~ 100 kDa). El aminoácido Asp386 es el sitio de unión con la ATP para la fosforilación¹⁵. La enzima tiene alta afinidad por el [H⁺] del lado citoplásmico (conformación E1).

El paso inicial es la unión reversible al ATP (ausencia [K⁺]). La transferencia de γ -fosfato de ATP al sitio Asp386 de la unidad catalítica (E1-P·H⁺) es mediada por [Mg²⁺]. El siguiente paso es la conformación E2 (E1P H₃O⁺ a E2P H₃) con alta afinidad por [K⁺] y baja para el [H₃O⁺]. Este proceso libera [H₃O⁺] e incrementa la unión al [K⁺]¹⁵.

El despertar del gran dragón: la secreción ácida

La secreción ácida se produce con el intercambio iónico [H⁺] (intracelular) por [K⁺] (luminal). Por cada [H⁺] transportado al canalículo (H⁺, K⁺-ATPasa) el transportador de la membrana [Cl⁻]/[HCO₃⁻] entregará [HCO₃⁻] al plasma y [Cl⁻] al citosol. Este último actúa como contraión del flujo del [K⁺] equilibrando las cargas (secreción electroneutral). La estimulación de la enzima H⁺, K⁺-ATPasa es el paso final de la secreción ácida²⁵.

Los sujetos normales tienen un aumento nocturno (10:00 pm-2:00 am) de la secreción ácida, siendo continua con grandes variaciones de noche a noche y de sujeto a sujeto²⁶. En la vigilia es mínima si no hay estimulación del alimento. En contraste, en la úlcera duodenal hay un incremento en el volumen y la concentración. Sin embargo, no existe correlación entre las etapas del sueño con la secreción y concentración ácida^{15,27,28}. El horario de las comidas es el principal reloj regulador de la secreción ácida.

Inhibidores de la bomba de protones

El blanco molecular

Los IBP tienen como blanco molecular el bloqueo de la enzima H⁺, K⁺-ATPasa. Las propiedades farmacocinéticas (biodisponibilidad, metabolismo y variabilidad genética) afectan su rendimiento farmacológico. La protonación (adición H⁺) en un ambiente ácido es necesaria para la activación de estas prodrogas. La liberación retardada y la mayor t_{1/2} mejorarán el rendimiento (biodisponibilidad) al aumentar el [AUC₂₄]²⁹⁻³².

Estos fármacos son metabolizados por CYP2C19 y CYP3A4, por lo que los factores que interfieren con la actividad enzimática afectarán el [AUC]. Las variaciones CYP2C19 son el factor farmacogenético más importante que afecta a la respuesta³³.

Mecanismos de acción

Estas bases débiles tienen un anillo de piridina y otro de bencimidazol unidos por un grupo metilsulfínico con variaciones (anillo lateral)³⁴. El recubrimiento entérico es disuelto y el fármaco es absorbido al alcanzar el duodeno (pH > 5.6). La molécula no protonada (ionizada) puede penetrar libremente las membranas lipídicas. El pKa es el pH al cual la mitad de la molécula estará ionizada y la otra no³⁵.

Esta prodroga se acumula selectivamente en la CelP. Este es el único compartimento del organismo rodeado por una membrana con pH < 4, en donde el pH es 1,000 veces más ácido que la sangre^{26,27}. La acumulación estará determinada por su pKa1 (~ 4 omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, ~ 5.0 rabeprazol y 5.38 ilaprazol)³⁵⁻³⁷.

La primera protonación (piridina) produce que la molécula quede atrapada dentro de la CelP. La estabilidad al ácido depende del pKa1; el menor pKa1 de pantoprazol le confiere mayor estabilidad (pantoprazol 3.83, omeprazol 4.0, lansoprazol 3.83 y rabeprazol 4.53)^{38,39}. La reacción con las cisteínas se produce durante la segunda protonación (Nimidazol 2C-bencimidazol) en el canalículo (pH < 1) a un pKa2 ~ 1. Debido al pKa2 (0.6) del rabeprazol su activación es mayor⁴⁰⁻⁴².

La tasa de activación dependerá de la protonación. El pKa y el pH influyen en la acumulación, activación y estabilidad del ácido^{34,35}. La supresión se logra mediante la unión de la molécula activa a enlaces covalentes disulfuro (S=S) de la cisteína^{38,41,42}.

La ingesta del IBP (30 a 60 min) antes del primer alimento del día asegurará que un mayor número de BP estén activas. El pH intragástrico es mayor después del desayuno que con la cena (5.0 vs. 4.5, p < 0.01). La [C_{max}] y la [AUC] de lansoprazol y esomeprazol disminuirán con los alimentos, a diferencia del pantoprazol, omeprazol y rabeprazol³⁷.

Unión a cisteínas en el dominio transmembrana (TM) de la CelP

La molécula activa forma enlaces estables con dos cisteínas (Cys321, Cys813, Cys822 y Cys892). Los IBP se unen a Cys813 (TM5 y 6) fijando la enzima (configuración E2); la

selectividad por la otra cisteína es variable³¹. Omeprazol, lansoprazol y rabeprazol se unen a Cys892, mientras que lansoprazol y rabeprazol, a Cys321. Debido a que pantoprazol se une en el otro 50% a Cys822 localizada en TM más profundas, los enlaces S=S permanecerán estables, ya que no son accesibles al efecto reductor del glutatión^{31,32}.

Si la recuperación de la secreción fuera debida a la síntesis de nuevas BP al suspender el IBP, entonces el tiempo de supresión debiera ser cercano a la t_{1/2} de la BP (~ 48 h). Aunque se cree que los enlaces S=S son estables, la recuperación ácida varía entre los IBP, lo que sugiere que la t_{1/2} de recuperación de la bomba es diferente⁴⁰, siendo más rápida con lansoprazol (~ 13 h) y omeprazol (~ 27 h) que con pantoprazol (~ 46 h), que es más cercana a la esperada (54 h) si la neosíntesis fuera el único mecanismo de restauración⁴¹⁻⁴⁴.

Existen otros factores que interfieren con la inhibición secretoria: 1) BP; 2) neosíntesis continua (25%/día), y 3) reversión parcial de los enlaces S=S con algunos IBP^{25,26,45}.

Estabilidad en medio ácido del IBP

Se requieren ~ 3 días para alcanzar un estado inhibitorio estable, es decir, alcanzar el equilibrio entre la inhibición de las BP activas, la estimulación de las BP inactivas, al desaparecer el IBP de la sangre, y la neosíntesis de bombas⁴⁶.

Una dosis inhibirá hasta el 66% de la secreción ácida, ya que ~ 70% de las BP activas estarán disponibles. Una vez alcanzada la dosis óptima, el aumentar la dosis no impactará en la efectividad, a diferencia de si se aumenta la frecuencia posológica⁴⁶.

Con el alimento, ~ 80% de BP activas pueden ser inhibidas (primera dosis de IBP). El segundo día tendremos las nuevas BP más el 20% no inhibidas el primer día. El equilibrio se repetirá hasta alcanzar un estado farmacodinámico estacionario (número de BP inhibidas = sintetizadas)⁴³.

La t_{1/2} de la BP en la rata es de ~ 54 h. El 20% de nuevas BP se sintetizarán mayormente durante la noche. La dosis nocturna de IBP no aumentará la inhibición de la secreción nocturna del ácido, ya que habrá desaparecido para cuando sea evidente la secreción durante la noche^{44,45}.

Breve explicación de la farmacocinética y la farmacodinámica

La farmacocinética trata de lo que le sucede al fármaco (concentración) desde el momento en que se administra (dosis) hasta su eliminación total del cuerpo. La farmacodinámica estudia lo que le sucede al organismo por la acción del fármaco⁴⁶⁻⁴⁸.

Las características fisicoquímicas, la forma farmacéutica, el lugar de absorción, la eliminación y el «primer paso hepático» influyen en la absorción. Los IBP son bases débiles ionizadas (polares) e hidrosolubles (permeables) que al activarse se convierten en liposolubles (no ionizadas y no permeables)^{46,47}.

Una base es más débil si su pKa es menor. Es mejor absorbida en el intestino (> pH). En un medio ácido, la base aumentará el número de moléculas no ionizadas al aceptar protones. El pH para el cual la mitad de las moléculas de un ácido ceden su protón es el pKa^{37,47,49,50}.

La capa entérica (pH-sensible/tiempo) evita la degradación o la activación protegiendo al núcleo del ácido para su entrega en un determinado sitio⁵¹⁻⁵⁴. Varios factores influyen en el comportamiento del recubrimiento^{55,56}: a) polímero (pH-umbral); b) composición; c) núcleo, propiedades de hinchamiento y desintegración, y naturaleza (dosificación); d) imperfecciones (integridad); e) espesor de las capas; f) condiciones de prueba in vitro (composición, pH, fuerza iónica e intensidad de agitación), y g) condiciones gástricas.

El IBP es transportado en la sangre (plasma, eritrocitos o proteínas) para su distribución, que es dependiente de la fijación a las proteínas (omeprazol 95%, esomeprazol 97%, lansoprazol 97%, dexlansoprazol 96%, pantoprazol 98% y rabeprazol 96.3%)^{57,58}.

Las transformaciones químicas reducen la liposolubilidad y la actividad biológica del IBP. Las enzimas modifican la molécula mediante reacciones químicas clasificadas de acuerdo a su funcionalización (fase 1) o la de biosíntesis (fase 2)^{57,58}.

- **Reacciones de fase 1 (oxidación e hidrólisis).** La pérdida de la actividad se producirá al introducir o exponer un grupo funcional produciendo sustancias más polares. La reacción más importante es la oxidación.
- **Reacciones de fase 2 (conjugación con ácido glucurónico, con glicina o con ácido acético).** Un fármaco o metabolito se une con un sustrato. El enlace S=S entre el grupo funcional (droga) y el ácido glucurónico, sulfatos, aminoácidos o acetato producirá compuestos altamente polares, inactivos, que serán excretados por la orina y las heces.

Citocromo p450

Son hemoproteínas que absorben la luz (450NM). La mayoría de estos fármacos son biotransformados por CYP3A4 (50%), CYP2D6 (20%), CYP2C9 y CYP2C19 (15%). La inhibición o la inducción de las interacciones metabólicas de una o más enzimas dependerán de la dosis y de la unión a la enzima³⁰. Para predecir el efecto de las concentraciones tisulares se calculan sus concentraciones plasmáticas del fármaco^{47,48} (fig. 1).

Periodo de latencia

Es el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta el inicio del efecto farmacológico, es decir, la concentración máxima esperada (fig. 1).

Biodisponibilidad (fracción disponible)

Es la velocidad y la cantidad inalterada de la droga que llegará a la circulación sistémica; su biodisponibilidad se mide con el $[AUC_{24}]$ ⁴⁸.

Vida media plasmática (t1/2) en horas

Es el tiempo que transcurre para que su concentración disminuya a la mitad. Si la t1/2 es menor deberá administrarse más frecuentemente. Para alcanzar la estabilización

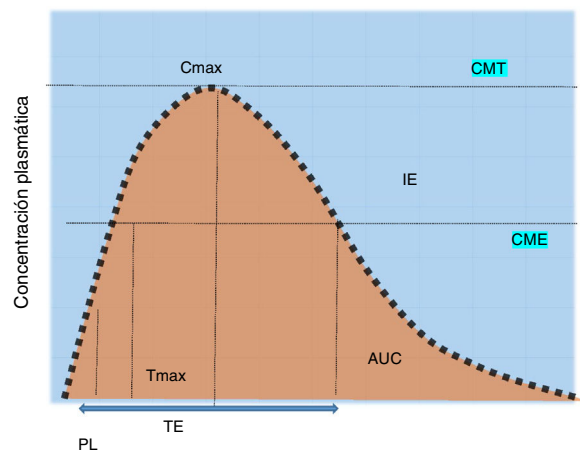


Figura 1 Concentración plasmática del fármaco y efectos. AUC: área bajo la curva; Cmax: concentración máxima; CME: concentración efectiva mínima del efecto buscado; CMT: concentración efectiva mínima de la reacción adversa; IE: ventana terapéutica; PL: período de latencia; TE: tiempo de exposición; Tmax: tiempo máximo.

Fuente: Armijo⁴⁷.

se requieren de 4 a 5 días, ya que el tiempo para disminuir de 150 a 75 mg es el mismo que de 50 a 25 mg. Es decir, en cada t1/2 se eliminará el 50%, el 75% en la segunda, el 87.5% en la tercera y > 95% con 4-5 t1/2^{40,47-49}.

Concentración máxima $[C_{max}]$ $\mu\text{g/ml}$

Es la medida farmacocinética que determina la dosis. Es la velocidad de absorción⁵¹⁻⁵³.

Área bajo de la curva de la concentración plasmática

Es la concentración plasmática de la droga o $[AUC_{24}]$ ($\mu\text{g h/ml}$). Las formulaciones equimolares pueden tener diferente $[AUC_{24}]$ con similar velocidad de absorción, o similar $[AUC_{24}]$ y diferente velocidad^{54,55}.

Después de la administración repetida, los IBP con farmacocinética no-lineal (omeprazol y esomeprazol) tendrán un aclaramiento disminuido ($\uparrow[AUC_{24}]$) por la inhibición de CYP2C19. Los otros IBP tienen una farmacocinética lineal⁵⁶⁻⁵⁹.

Eficacia de los IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) consiste en el regreso del contenido gástrico hacia el esófago provocando síntomas que afectan el bienestar, causando o no complicaciones⁶⁰. Según el Consenso de Montreal, se clasifica en: 1) síndromes esofágicos: sintomáticos o con daño de la mucosa, y 2) síndromes extraesofágicos: con asociación establecida o propuesta⁶¹.

Prueba diagnóstica con IBP

En ausencia de datos de alarma, es el enfoque inicial para tratar los síntomas-ERGE típicos¹⁹. Sin embargo, la especificidad (17-29%) y el cociente de verosimilitud (+) (0.5 a 1.5) para el diagnóstico son subóptimos⁶², ya que la respuesta no establece ni excluye el diagnóstico. El IBP cambia el pH (material refluído) pero no tiene efecto directo sobre el reflujo^{63,64}. En la pirosis no investigada, la respuesta al IBP (8 semanas) es del 70%, con un número necesario a tratar (NNT) de 2.2 para la mejoría sintomática⁶⁵.

Esofagitis erosiva y no erosiva

La efectividad del IBP demostrada para la cicatrización es del 86% (NNT=1.8)⁶⁶ y la respuesta sintomática es del 72%^{67,68}. Son más efectivos que los ARH2 y los procinéticos (RR 0.37 vs. 0.77 vs. 0.86), independientemente de la gravedad, de la dosis y de la duración del tratamiento⁶⁹. En la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) el RR fue 0.73 (IBP), 0.84 (ARH2) y 0.72 (procinético)⁷⁰.

La respuesta sintomática (EE 56% vs. ERNE 37%; $p=0.0001$) y la ganancia terapéutica en síntomas-ERGE es mayor para el fenotipo erosivo (−48% [IC 95%: 24.6-93.8] vs. 27.2% [IC 95%: 20.9-35.3]), mientras que la respuesta-placebo es similar (9.5% vs. 7.5%; $p=0.05$)⁷¹.

La cicatrización fue del 8% a favor de esomeprazol 40 mg sobre omeprazol 20 mg (RR 1.08). En la contrastación con otros IBP, esomeprazol demostró superioridad al omeprazol⁷² (tabla 2). En otro estudio clínico aleatorizado [$n=2,425$ EE *H. pylori*(−) - serología], la tasa también fue superior (esomeprazol 93.7% vs. omeprazol 84.2%, $p=0.001$)⁷³.

Un metaanálisis reportó que esomeprazol aumentó 5% [RR 1.05] la probabilidad de cicatrización ($n=15,316$) (reducción del riesgo absoluto 4% y NNT 25). El NNT fue en esofagitis A 50, B 33, C 14 y D 8; la mejoría de la pirosis (4 semanas) fue del 8% (RR 1.08). A pesar de su mayor efectividad, el tamaño del efecto fue modesto, limitado a la severidad (C o D), y sin diferencias para la pirosis⁷⁴.

La respuesta-IBP difiere entre fenotipos si el diagnóstico se basa en las pruebas funcionales [pH(+) 0.73 vs. pH(−) 0.72] o en síntomas-ERGE (50.5%). La respuesta es mayor en los erosivos (57%) en comparación con ERNE (49%) o no-ERGE (35%)⁷⁵.

Persistencia sintomática a pesar del IBP

Existen diferencias entre la dosis estándar o duplicada con fluctuaciones (10-81%) en el %t pH < 4 (gástrico) pero no en el promedio de pH esofágico ($p=0.0001$) entre los IBP^{65,75,76}.

Entre el 35 y el 42% de ERNE tendrán una exposición esofágica al ácido (EAA) normal, que complica las predicciones de la respuesta debido a su heterogeneidad y refractariedad^{64,75-77}. Esta última puede explicarse ya que el diagnóstico está basado en síntomas, a que la persistencia de eventos de reflujo débilmente ácidos tiene extensiones al esófago proximal, y por la hipersensibilidad visceral⁷⁸.

El índice de síntomas (IS) (correlación de los eventos de pirosis con los episodios de reflujo ácido) puede identificar dos subtipos en los pacientes con exposición normal al ácido:

la hipersensibilidad al reflujo (IS > 50%) y la pirosis funcional (IS < 50%)^{79,80}.

La composición del reflujo, la sensibilización con EAA y el aclaramiento lento de bolo juegan un papel en la percepción de la pirosis. El «vapor de ácido» puede percibirse como pirosis y regurgitación⁷³, siendo mayor si el gas está en el material refluído aun sin EAA^{81,82}.

La IIM-pH 24h define con mayor especificidad a IBP-refractarios^{83,84}. Los síntomas pueden producirse a pH > 4, 5 o 6. La falla puede deberse a una mala clasificación de la enfermedad; ~20% (15-27%) no responderán a la dosis estándar aun con un adecuado diagnóstico⁸⁰.

Los criterios de Johnson-DeMeester (%t pH < 4 para > 4.2% de las veces) dan el mismo peso a soluciones con pH4 y pH1 (diferencia 1,000 veces) pero tienen baja sensibilidad para detectar períodos cortos de alta acidez (pH < 2) asociados a síntomas⁸⁵.

La hipersensibilidad visceral es el principal mecanismo responsable del dolor torácico no cardíaco (DTNC) y de las alteraciones funcionales, la ERGE refractaria y la hipersensibilidad al reflujo^{86,87}. El dolor es inducido por la distensión mecánica, el ácido, la temperatura y la osmolaridad⁸⁸⁻⁹⁰. La EAA(+) crónica aumenta la permeabilidad tisular con el paso de moléculas sensibilizadoras de las terminaciones nerviosas sensoriales aferentes^{90,91}.

Manifestaciones extraesofágicas y ERGE

La ganancia terapéutica del IBP sobre el placebo es baja (17%) en la regurgitación^{92,93} y en síntomas atípicos (DTNC, pulmonares y laringeos). En el DTNC la respuesta al IBP aumentará si existe un reflujo ácido [EAA(+) 56-85% vs. EAA(−) 0-17%]^{94,95}. La prueba terapéutica tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 74% para predecir reflujo (excluyendo cardiopatías)^{96,97}.

Es difícil establecer la asociación causal en las manifestaciones extraesofágicas. La exactitud diagnóstica de la pH-24h es baja, mientras que la pH-impedancia intraluminal multicanal (IIM-pH24h) ayudará a evaluar la composición del reflujo (física y química)⁹⁸⁻¹⁰⁰. La pirosis/regurgitación están ausentes en el 40-60% de asmáticos, en el 57-94% de laringitis y el 43-75% de tos crónica¹⁰¹.

Laringitis por reflujo o reflujo faringolaríngeo

La ERGE es una causa de inflamación laríngea que puede provocar ronquera, disfonía, odinofagia, carraspeo, tos crónica, globus, disfagia, goteo posnasal y laringospasmo^{101,102}. La respuesta al IBP es similar al placebo en el reflujo no-ácido^{103,104} con mínima ganancia terapéutica (0.04%)¹⁰³. Otros han informado superioridad del IBP (93 vs. 29%)^{105,106}.

Tos crónica por reflujo

Es diurna, en posición vertical, durante la fonación, al levantarse de la cama y asociada a alimentos. No hay una prueba diagnóstica definitiva. La pH-24h tiene una especificidad del 66%¹⁰⁷. La mejoría y la resolución sintomática con IBP son raras¹⁰⁸.

Asma por reflujo

Los síntomas nocturnos y los parámetros funcionales (pulmonar) responden mejor al IBP en las personas con pirosis y

Tabla 2 Diferencias de riesgo relativo a 4 y 8 semanas entre los IBP versus omeprazol 20 mg

IBP versus omeprazol 20 mg	Duración del tratamiento	
	4 semanas	8 semanas
Esomeprazol 40 mg	1.14 (IC 95%: 1.10, 1.18)	1.08 (IC 95%: 1.05, 1.10)
Lansoprazol 30 mg	1.02 (IC 95%: 0.97, 1.08)	1.01 (IC 95%: 0.97, 1.05)
Pantoprazol 40 mg	1.00 (IC 95%: 0.94, 1.07)	1.00 (IC 95%: 0.96, 1.04)
Rabeprazol 20 mg	0.93 (IC 95%: 0.84, 1.03)	0.93 (IC 95%: 0.86, 1.01)
Lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol	1.00 (IC 95%: 0.97, 1.04)	1.00 (IC 95%: 0.97, 1.03)

Fuente: Richter et al.⁷².

daño mucoso¹⁰⁶. No se recomienda el uso de IBP en asmáticos mal controlados, a menos que presenten síntomas-ERGE¹⁰⁷.

Respuesta clínica al IBP

Mantenimiento para evitar la recurrencia

El IBP (largo plazo) disminuye la recurrencia^{108,109} y es superior al placebo (93% vs. 29%)^{110,111}.

IBP y respuesta clínica global

El efecto global sobre el placebo en la cicatrización fue de 11.4 (IC 95%: 8.17-16.3) y en la mejoría sintomática de 4.2 (IC 95%: 3.25-5.48). En la [tabla 3](#) se resumen los datos¹¹².

Escape ácido nocturno

Este es un efecto de clase visto con todos los IBP de liberación tardada. De los consumidores de IBP (dos veces/día), ~70% tendrán una caída nocturna (10:00 pm-6:00 am) de pH < 4 gástrico (>1 h continua)^{113,114}. Con una sola dosis diurna, el escape ácido nocturno ocurrirá más tempranamente que con los horarios de dosificación nocturnos, hacia las 11:00 pm¹¹⁵.

Dosis, isomería y mecanismos para un mayor rendimiento

Dosis fraccionada versus aumentada

El efecto supresor de una dosis diurna de esomeprazol fue superior a otros IBP¹¹⁵. La dosis fraccionada (20-20 mg) tuvo mejor control del pH (pH esomeprazol 3.9 ± 1.3 vs. pantoprazol 5.1 ± 0.9 ; $p=0.05$) y del escape ácido nocturno (pH esomeprazol 5.1 ± 0.9 vs. pantoprazol 3.9 ± 1.3 ; $p=0.05$; %t pH > 4 pantoprazol 48.9 ± 22.8 vs. esomeprazol 68.1 ± 19.7 , $p=0.05$)¹¹⁶.

La dosis aumentada (40-40 mg) de esomeprazol fue más efectiva que el pantoprazol para el control pH-24 h intra-gástrico (6.4 vs. 5.1; $p<0.00005$), duración del efecto (21.1 h vs. 16.8 h, $p<0.0001$), pH > 4/24 h (96.7% vs. 56.7%; $p=0.0002$) y el control nocturno del ácido (85.4% vs. 63.6%; $p=0.0001$)¹¹⁷.

Otro estudio reportó que el efecto fue dependiente de la dosis (40-40 mg 19.2 h [80.1%], 20-20 mg 17.5 h [73%] vs.

40 mg 14.2 h [59.2%]) con un mejor control del %t pH > 4 nocturno [83.7% vs. 79.2% vs. 57.9%]¹¹⁸.

Isomería, acarreadores y mecanismos de liberación

Esomeprazol

La mayor duración del efecto supresor del ácido con esomeprazol 40 mg (14 h), en comparación con otros IBP como omeprazol 20 mg (12.1 h), lansoprazol 30 mg (11.8 h), rabeprazol 20 mg (11.5 h) y pantoprazol 40 mg (10.0 h), ha sido relacionada con la isomería¹¹⁹; sin embargo, el efecto aditivo del acarreador magnésico no fue evaluado.

Pantoprazol magnésico

El magnesio aumenta la biodisponibilidad del pantoprazol. A dosis bioequivalentes, esomeprazol vs. pantoprazol, ambos magnésicos mostraron similares tasas de cicatrización (81% vs. 79%, $p=NS$); sin embargo, el alivio sintomático fue superior con el pantoprazol-Mg (91.6% vs. 86.0%, $p=0.037$)¹²⁰. La severidad sintomática tuvo una reducción del 73% (intención a tratar o ITT) y 80% (por protocolo)¹²¹. En pacientes mexicanos, los síntomas-ERGE nocturnos (42.7%) tuvieron mayor probabilidad de tener síntomas extraesofágicos relacionados a reflujo ($p<0.001$), los cuales respondieron satisfactoriamente con el uso del pantoprazol-Mg¹²².

S-pantoprazol

El pantoprazol es una mezcla racémica de S(+) y R(-)-pantoprazol. El S-isómero disminuye la variación (metabolismo), tiene una farmacocinética predecible, es más efectivo y menos dependiente del citocromo (2C19)¹²³. La isomería aumenta su potencia (1,5-1,9 veces) y también su efectividad (3-4 veces)¹²⁴. El uso de dosis bajas de S-pantoprazol es igualmente efectivo que R(+) 40 mg en la cicatrización ($p=1$) y logra un mejor control sintomático¹²⁵. Otro estudio reportó tasas similares de cicatrización (94% vs. 97%) entre S-pantoprazol y R-pantoprazol¹²⁶. Sin embargo, no hay estudios clínicos aleatorios que comparen S-pantoprazol con IBP modificados de segunda o tercera generación en todo el espectro clínico de la ERGE.

Dexlansoprazol

El R-enantiómero del lansoprazol (DMR) utiliza un mecanismo de liberación retardada dual que incrementa el [AUC₂₄]. Constituye >80% del lansoprazol circulante post-administración oral, tiene menor aclaramiento y mayor exposición sistémica (>5 veces)^{127,128}. La cápsula tiene dos tipos de gránulos, liberados en el 25% en el duodeno

proximal (pH 5.5) y en el 75% en íleon (pH 6.8), mostrando un perfil con doble pico (concentración/tiempo)^{129,130}.

La esofagitis moderada-severa se presenta en el 25-30% de todas las esofagitis. Un subgrupo (10-15%) persistirá sintomático y/o con daño (C y D) a pesar del IBP, y > 40% ERNE tendrán insatisfacción al tratamiento¹³¹⁻¹³³.

DMR fue superior a lansoprazol en la cicatrización (60 mg: 86% vs. 79%; 90 mg: 90% vs. 85%; $p < 0.05$) con mayor rendimiento para 90 mg (ganancia del 8%). El NNT para prevenir un fracaso fue 17 en C y D, y 13 para todos los grados. DMR fue eficaz en el control sintomático (> 80% de resolución de la pirosis)¹²⁶.

DMR 30 y 60 mg fueron superiores al placebo (75% vs. 83% vs. 27%, $p < 0.0025$), con más días libres de pirosis diurna (91-96%) y nocturna (96-99%)¹³³. Un estudio clínico reportó mayor efectividad con 90 mg (87%,) en comparación con 60 mg (82%) o placebo (26%). El porcentaje de días libres de pirosis fue mejor con DMR (DMR 60 mg 97%; 90 mg 98%; placebo 50%)¹³⁴. Las comparaciones indirectas en la cicatrización vs. esomeprazol 40 mg no fueron significativas¹³⁵.

En la pirosis diurna (50.0% vs. 54.9% vs. 17%; $p < 0.00001$) y en el porcentaje de noches sin pirosis (80.8% vs. 76.9% vs. 51.7%, $p > 0.00001$), DMR (30 y 60 mg) fue superior al placebo¹³⁶; DMR 30 mg fue más efectivo que esomeprazol 20/40 mg (RR 2.01 vs. 2.17) en la pirosis¹³⁷. DMR 30 mg fue más efectivo (80%) en quienes falló el uso previo de otros IBP¹³⁸.

Los síntomas-ERGE nocturnos están asociados a mala calidad de sueño; hasta el 50% refieren síntomas nocturnos^{139,140}. La frecuencia fue reportada en el 42.7% de 4,302 pacientes mexicanos con ERGE¹⁴¹.

DMR 30 mg fue más efectivo que el placebo para controlar la pirosis (73.1% vs. 35.7%, $p < 0.0001$), para mejorar la calidad del sueño (69.7% vs. 47.9%; $p < 0.001$), en la productividad-trabajo y para disminuir la severidad de síntomas nocturnos (69.7% vs. 47.9%; $p < 0.001$)¹⁴².

Ilaprazol

Es un derivado del bencimidazol metabolizado por CYP3A4 con una $t_{1/2}$ de 8.1-10.1 h. Es una prodroga de tercera generación^{30,143}. La comparación entre ilaprazol (5, 10 y 20 mg) vs. omeprazol 20 mg mostró diferencias significativas en el promedio $\text{pH} > 4$ pero no en %t $\text{pH} > 4$ intragástrico¹⁴⁴. Sin embargo, el efecto fue muy inferior a lo reportado previamente en voluntarios sanos¹⁴⁵. Los autores concluyeron que las diferencias poblacionales (occidentales vs. asiáticos) pudieran explicar los resultados.

El enfoque de los estudios clínicos se han centrado en la no superioridad de otros IBP sobre bajas dosis de ilaprazol

en la cicatrización; las tasas (por protocolo) para esomeprazol 40, ilaprazol 10 e ilaprazol 15 mg fueron del 93.3, del 94.9 y del 97.6% a las 8 semanas ($p = 0.611$)¹⁴⁶. Sin embargo, no hay estudios clínicos occidentales contra otros IBP en el control de la secreción ácida diurna y nocturna, manifestaciones extraesofágicas, en el dolor torácico o en los casos refractarios a IBP.

Tenatoprazol

Esta prodroga ($\text{pKa} = 4.04$) es una imidazopiridina (no bencimidazol) unida a un anillo de piridina (sulfonilmetilo) que se une a Cys813 y Cys822. Su $t_{1/2}$ es prolongada (8.7 h). El AUC del tenatoprazol 40 mg es más prolongada que esomeprazol 40 mg, por lo que tiene mejor control de la secreción ácida nocturna ($\text{pH} > 4$: 4.6 vs. 4.2)^{147,148}. Este IBP no ha sido comercializado en la actualidad.

Los nuevos caballeros en el horizonte

Una nueva clase de drogas dirigida a la supresión ácida del estómago, los bloqueadores de la bomba del potasio, K^+ , de la ATPasa (P-CABs), ha sido descubierta. Estos impiden el intercambio de H^+ con una alta afinidad a K^+ (conformación E2). Una ventaja importante de este enfoque farmacológico es el rápido inicio del efecto con una inhibición completa de la secreción de ácido gástrico en 30 min de administración de drogas.

El vonoprazán logra una rápida y más prolongada supresión del ácido en comparación con los IBP¹⁴⁹. El promedio de pH intragástrico (día 7) en sujetos sanos que recibieron 10-40 mg (una vez al día) de vonoprazán en población japonesa y occidental tuvo una respuesta lineal. La respuesta fue mayor con la dosis de 40 mg, alcanzando un $\text{pH} > 4/24 \text{ h}$ en un porcentaje de 86.5 ± 15.5 (día 1) a 100 ± 0.1 (día 7)¹⁴⁹.

El paso siguiente es evaluar cuál es la utilidad y el beneficio clínico de la supresión extrema del ácido y cuáles sus eventos adversos a largo plazo, y ponderar el tamaño del efecto en estudios clínicos aleatorizados al compararse con los IBP en el amplio espectro de la ERGE.

La búsqueda del Grial aún continúa.

Conclusiones

Los IBP han demostrado su efectividad, seguridad y tolerabilidad en el espectro de la ERGE. La respuesta clínica está asociada a sus propiedades farmacocinéticas. La optimización del IBP se basa en las modificaciones en la dosis (fraccionada o aumentada), la galénica, la isomería y los

Tabla 3 IBP comparado contra placebo Razón de Momios (IC95%) para la curación de la esofagitis

Dosis IBP mg/día	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol
10	—	—	9.6 (5.63,14.62)	—	—
15	—	—	—	8.23 (4.87,12.8)	—
20	10.2 (6.93,14.5)	6.88 (4.23,10.8)	12.0 (7.78,18)	—	11.7 (7.33,17.7)
40	14.9 (9.5,23.1)	11.6 (8.16,16.1)	15.1 (9.58,23.5)	—	15.5 (10.2,22.0)
30	—	—	—	12.3 (8.6,17.0)	—
60	—	—	—	14.1 (9.44,21.1)	—

Fuente: Zhang et al.¹¹¹.

mecanismos de liberación. Los esfuerzos han sido dirigidos a aumentar la vida media, la concentración máxima y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas. Aunque es esperable que haya una respuesta sintomática favorable en las enfermedades relacionadas con el ácido, el rendimiento farmacológico es mayor en aquellos con exposición anormal al ácido en el esófago (EAA) confirmada con los estudios funcionales. Así, los ERNE verdaderos (ausencia de daño mucoso con EAA+) tendrán un comportamiento clínico similar a la esofagitis erosiva.

El tamaño del efecto de los eventos adversos asociados a los IBP se encuentra en la zona de riesgo potencial de sesgos metodológicos, ya que han sido basados en los estudios observacionales que tienen un mayor riesgo de confusores.

El conocimiento básico farmacocinético y el entendimiento de la enfermedad permitirán la optimización de un IBP en la práctica clínica. La carrera por la supresión ácida dependerá de la entidad dentro del espectro clínico de la ERGE.

Responsabilidades éticas

Los autores del manuscrito manifestamos lo siguiente:

Protección de sujetos (humanos y animales)

Los autores del manuscrito declaramos que en el artículo titulado «Una carrera por la supresión ácida» no hubo intervención en humanos ni en animales. Esta es una revisión de la literatura de lengua inglesa y en español para buscar las evidencias de la eficacia, seguridad, tolerabilidad y eventos adversos de una clase de fármacos.

Confidencialidad

Los autores declaramos que en este manuscrito no se realizó investigación en pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado por escrito

Los autores declaramos que en este manuscrito no se realizó investigación en pacientes.

Financiación

Ninguno de los autores recibió financiamiento para el desarrollo del manuscrito.

Conflicto de intereses

Sergio Sobrino-Cossío, Oscar Teramoto-Matsubara, Gualberto Mateos-Pérez, Juan Miguel Abdo-Francis, Antonio Orozco y José Tawil han sido conferencistas de Laboratorios Takeda, México.

Claudia Olguín-Ramírez y Elymir Soraya Galvis-García no tienen conflictos de intereses a declarar.

Referencias

1. Colin-Jones DG. The role and limitations of H₂-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:9–14.
2. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ K⁺) ATPase. *Nature.* 1981;290:159–61.
3. Sundell G, Sjostrand SE, Olbe L. Gastric antisecretory effects of H83/69, a benzimidazolyl-pyridyl-methyl-sulfoxide. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1977;4:77.
4. Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, et al. Omeprazole: The first proton pump inhibitor. *Med Res Rev.* 1990;10:1–54.
5. Parsons ME. Proton pump inhibitors. *Gut.* 2000;47:313–6.
6. Shin JM, Munson K, Vagin O, et al. The gastric HK-ATPase: Structure, function, and inhibition. *Eur J Physiol.* 2008;457:609–22.
7. Johnson CE, Cober MP, Ludwig JL. Stability of partial doses of omeprazole-sodium bicarbonate oral suspension. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1954–61.
8. Metz DC, Vakily M, Dixit T, et al. Review article: Dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:928–37.
9. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs) [actualizado 19 Ago 2013; consultado 18 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245455.htm>.
10. Targownik L. Discontinuing long-term PPI therapy: Why, with whom, and how? *Am J Gastroenterol.* 2018;113:519–28.
11. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896–904.
12. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: Hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:405–13.
13. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). November 17, 2009 [consultado 19 Ago 2015]. Disponible en: <https://www.pdr.net/fda-drug-safety-communication/plavix?druglabelid=525&tid=5033>.
14. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:410–6.
15. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702–10.
16. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955–60.
17. Vaezi MF, Yang YW, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology.* 2017;153:35–48.
18. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Tomas JFM, et al. Systematic review with meta-analysis: Risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:780–96.
19. Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: Fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:451–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000471>.
20. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–28.

21. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*. 2000;85: 1–17.
22. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:430–8.
23. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:286–94.
24. Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298:C1–10.
25. Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺, K⁺-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2004;68:2117–27.
26. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:25–35.
27. Moore JG. Circadian dynamics of gastric acid secretion and pharmacodynamics of H₂ receptor blockade. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;618:150–8.
28. Orr W. Gastrointestinal physiology in relation to sleep. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Fifth edition 2011. p. 312–22.
29. Sachs G, Shin JM, Vagin O, et al. The gastric H⁺: K⁺ ATPase as a drug target: Past, present, and future. *J Clin Gastroenterol*. 2007;4:S226–42.
30. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:25–35.
31. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:2–8.
32. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: From CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:447–60.
33. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:528–34.
34. Shin JM, Sachs G. Long lasting inhibitors of the gastric H⁺, K⁺-ATPase. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2:461–8.
35. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:355–70.
36. Sachs G, Shin JM, Briving C, et al. The pharmacology of the gastric acid pump: The H⁺, K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:277–305.
37. Shin JM, Choo YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc*. 2004;126:7800–11.
38. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, et al. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12:873–88.
39. Kromer W, Kruger U, Huber R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56: 57–70.
40. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: Mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs*. 2013;15:119–31.
41. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy*. 1997;17:22–37.
42. Im WB, Blakeman DP, Davis JP. Irreversible inactivation of rat gastric (H⁺-K⁺)-ATPase in vivo by omeprazole. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;126:78–82.
43. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2002;123:1588–97.
44. Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y, et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23:19–26.
45. Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, et al. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. *J Med Chem*. 1986;29:1327–9.
46. Gedda K, Scott D, Besancon M, et al. Turnover of the gastric H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase a subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology*. 1995;109:1134–41.
47. Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, editores. *Neurofarmacología fundamental y clínica*. Pamplona: EUNSA, Masson SA; 1983. p. 63–108.
48. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3.^a ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 1992. <https://trove.nla.gov.au/version/46508993>.
49. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokin*. 1991;20:429–46. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199120060-00001>.
50. Wagner JG. *Farmacocinética clínica*. Barcelona: Reverté; 1983.
51. Felton LA, Porter SC. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10:421–35. <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2013.763792>.
52. Bladh N, Blychert E, Johansson K, et al. A new esomeprazole packet (sachet) formulation for suspension: In vitro characteristics and comparative pharmacokinetics versus intact capsules/tablets in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2007;4:640–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.03.014>.
53. Sinha VR, Kumria R. Coating polymers for colon specific drug delivery: A comparative in vitro evaluation. *Acta Pharm*. 2003;53:41–7.
54. Marvola M, Nykänen P, Rautio S, et al. Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci*. 1999;7:259–67.
55. Food and Drug Administration (2009). *Drugs, Dosage Form* [consultado 6 Jul 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071666.htm>.
56. Missaghi S, Young C, Fegely K, et al. Delayed release film coating applications on oral solid dosage forms of proton pump inhibitors: Case studies. *Drug Dev Ind Pharm*. 2010;36: 180–9.
57. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver*. 2017;11:27–37.
58. Rescigno A. Area under the curve and bioavailability. *Pharm Res*. 2000;42:539–40.
59. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:453–8.
60. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308.
61. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
62. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518–27.
63. Hunt R. Acid suppression for reflux disease: 'off-the-peg' or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:210–3.
64. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Weakly acidic refluxes have a major role in the pathogenesis of proton pump

- inhibitor-resistant reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:601–6.
65. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors. H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD002095.
 66. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. CD003244.
 67. Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:747–57, e350.
 68. Gyawali CP. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: Friend or foe. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19:46–7.
 69. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11. CD002095.
 70. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:656–64.
 71. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1729–36.
 72. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:656–65.
 73. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1452–8.
 74. Gawron AJ, Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3750–6.
 75. Hunt RH, Cederberg C, Dent J, et al. Optimizing acid suppression for treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci.* 1995;40:245–495.
 76. Lin D, Triadafilopoulos G. Dual ambulatory pH monitoring in patients with gastroesophageal reflux rendered asymptomatic with proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1343–9.
 77. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut.* 2008;57:443–7.
 78. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechano-sensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology.* 1998;115:1363–73.
 79. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, et al. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut.* 2006;55:313–8.
 80. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009;58:295–309.
 81. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: An umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:371–80.
 82. Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q. Oesophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:877–83.
 83. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;178–5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
 84. Weijenberg PW, Smout AJ, Bredenoord AJ. Esophageal acid sensitivity and mucosal integrity in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1649–54.
 85. Johnson LF, Demeester TR. Twenty four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62:325–32.
 86. Khan MQ, Alaraj A, Alsohaibani F, et al. Diagnostic utility of impedance-pH monitoring in refractory non-erosive reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:497–505.
 87. Remes-Troche JM, Fass R. Esophageal hypersensitivity. En: Rao SSC, Parkman HP, McCallum RW, editores. *Handbook of Gastrointestinal Motility and Functional Disorders.* SLACK Incorporated; 2015. p. 77–88.
 88. Fass R, Dickman R. Non-cardiac chest pain: An update. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:408–17.
 89. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders — no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:603–10.
 90. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009;58:295–309.
 91. Yu QH, Yang Q. Diversity of tight junctions (TJs) between gastrointestinal epithelial cells and their function in maintaining the mucosal barrier. *Cell Biol Int.* 2009;33:78–82.
 92. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, et al. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:612–9.
 93. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1419–25, quiz 1426.
 94. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2011;60:1473–8.
 95. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: A metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1226–32.
 96. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1222–8.
 97. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD004823.
 98. Hersh MJ, Sayuk GS, Gyawali CP. Long-term therapeutic outcome of patients undergoing ambulatory pH monitoring for chronic unexplained cough. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:254–60.
 99. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:533–43.
 100. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of GERD: Who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:318.
 101. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: An experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2098–106.
 102. Diamond L. Laryngopharyngeal reflux — It's not GERD. *JAAPA.* 2005;18:50–3.
 103. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope.* 2006;116:254–60.
 104. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646–54.

105. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1091–7.
106. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al., American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487–99.
107. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011969.
108. Vasiliadis KV, Viazis N, Vlachogiannakos J, et al. Efficacy of three different dosages of esomeprazole in the long-term management of reflux disease: A prospective, randomized study, using the wireless bravo pH system. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:308–13.
109. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: A randomized, double-blind, placebo controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:27–34.
110. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1095–100.
111. Zhang C, Kwong JS, Yuan RX, et al. Effectiveness and tolerability of different recommended doses of PPIs and H2RAs in GERD: Network meta-analysis and GRADE system. *Sci Rep.* 2017;7:41021, <http://dx.doi.org/10.1038/srep41021>.
112. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:763–7.
113. Katz PO, Anderson C, Khoury R, et al. Gastro-esophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1231–4.
114. Tutuian R, Katz PO, Castell DO. A PPI is a PPI: Lessons learned from intragastric pH monitoring [abstract]. *Gastroenterology.* 2000;118:A17.
115. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1105–10.
116. Miehle S, Madisch A, Kirsch C, et al. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily — a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:963–7.
117. Katz PO, Castell DO, Chen Y, et al. Intragastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: A randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:399–406.
118. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2616–20.
119. Moraes-Filho JP, Pedrosa M, Quigley EM, et al. Randomized clinical trial: Daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:47–56.
120. Remes-Troche JM, Sobrino-Cossío S, Soto-Pérez JC, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): A prospective, multi-center, post-marketing observational study. *Clin Drug Investig.* 2014;34:83–93.
121. López-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, et al., Relief of night-time symptoms associated with gastroesophageal reflux disease following 4 weeks of treatment with pantoprazole magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:64–73.
122. Tanaka M, Yamazaki H, Hokusui H, et al. Differential stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor in extensive and poor metabolizers of pantoprazole — a preliminary study. *Chirality.* 1997;9:17–21.
123. Cao H, Wang MW, Sun LX, et al. Pharmacodynamic comparison of pantoprazole enantiomers: inhibition of acid-related lesions and acid secretion in rats and guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57:923–7.
124. Pai VG, Pai NV, Thacker HP, et al. Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racemic pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6017–20.
125. Cho YK, Choi MG, Bak YT, et al. Efficacy of S-pantoprazole 20 mg compared with pantoprazole 40 mg in the treatment of reflux esophagitis: A randomized, double-blind comparative trial. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3189–94.
126. Katsuki H, Yagi H, Arimori K, et al. Determination of R(+) and S(–) lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharm Res.* 1996;13:611–5.
127. Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. *Ann Med.* 2011;43:366–74.
128. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: Proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease — where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:79–94.
129. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2017;10:243–51.
130. Dickman R, Maradey-Romero C, Gingold-Belfer R, et al. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:309–19.
131. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: Healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:731–41.
132. Metz DC, Howden CW, Perez MC, et al. Clinical trial: Dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:742–54.
133. Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole: Dexlansoprazole MR — A review. *Ann Med.* 2011;43:366–74.
134. Howden CW, Larsen LM, Perez MC, et al. Clinical trial: Efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis—maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:895–907.
135. Wu MS, Tan SC, Xiong T. Indirect comparison of randomized controlled trials: comparative efficacy of dexlansoprazole vs. esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:190–201.
136. Fass R, Chey WD, Zalko SF, et al. Clinical trial: The effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1261–72.
137. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:247–53.
138. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, et al., Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1487–93.

139. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42: 57–70.
140. Morales-Arambula M, Sobrino-Cossio SR, Vargas JA, et al., Nighttime GERD: Prevalence, symptom intensity and treatment response to a 4-week treatment with 40mg of pantoprazole magnesium o.d. A report from the GERD Mexican Working Group. *Gastroenterology*. 2009;136. A-428.
141. Fass R, Johnson DA, Orr WC, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:421–31.
142. de Bortoli N, Martinucci I, Giacchino M, et al. The pharmacokinetics of ilaprazole for gastro-esophageal reflux treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:1361–9.
143. Du YQ, Guo WY, Zou DW, et al. Acid inhibition effect of ilaprazole on *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers: An open randomized cross-over study. *J Dig Dis*. 2012;13: 113–9.
144. Karyampudi A, Ghoshal UC, Singh R, et al. Esophageal acidification during nocturnal acid-breakthrough with ilaprazole versus omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:208–17.
145. Xue Y, Qin X, Zhou L, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, multi-center study of ilaprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Clin Drug Investig*. 2016;36:985–92, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-016-0446-3>.
146. Galmiche JP, Bruley des Varannes S, Ducrotté P, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: Effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:655–62.
147. Hunt RH, Armstrong D, James C, et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: Comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1949–56.
148. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337:797–804.
149. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, 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;41:636–48.