

## PROYECTO 6

### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL VONOPRAZANO FUMARATO

#### INTRODUCCIÓN

Actualmente las enfermedades relacionadas con el ácido pueden llegar hasta la muerte y son un importante problema de salud pública (Echizen, 2015). Tales enfermedades incluyen reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica (PUD), y gastrointestinal superior (GI). Así como eventos adversos asociados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e infección por *Helicobacter pylori* en combinación con antibióticos (Martinucci et al., 2017; Echizen, 2015).

En particular, PUD es una enfermedad crónica que generalmente ocurre en el estómago o el duodeno y es una causa común de hemorragia gastrointestinal. Los dos factores de riesgo principales para la PUD son la infección por *H. pylori* y el uso de AINE en pacientes de alto riesgo (Marabotto et al., 2020). Esto se complica ya que la administración de AINE y/o aspirina, ha aumentado en las últimas décadas, debido al aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y trastornos reumáticos, particularmente en la población anciana (Marabotto et al., 2020).

La bomba de protones ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa) es el paso final de la secreción de ácido gástrico, por lo que se han desarrollado bloqueadores como nuevos tratamientos: inhibidores de la bomba de protones (IBP) que mejoraron el manejo terapéutico de los trastornos digestivos (Martinucci et al., 2017). Actualmente, los IBP representan una de las clases de medicamentos recetados con mayor frecuencia tanto en gastroenterología como en atención primaria, y se consideran el tratamiento de elección para enfermedades relacionadas con la acidez (Martinucci et al., 2017). A pesar de su probada eficacia, recientemente se ha señalado evidencia de una creciente prevalencia de resistencia a los antibióticos y disminución en las tasas de erradicación de la infección por *H. pylori* asociada con los regímenes de tratamiento que incluyen IBPs (Martinucci et al., 2017). Además, los estudios clínicos revelaron que la terapia con IBPs puede no ser suficiente para el extenso control de pH necesario para prevenir el renacimiento, y la dosis estándar puede no proporcionar suficientes efectos para la erradicación de *H. pylori*. Finalmente, los PPI requieren una formulación resistente a los ácidos, de lo contrario, se transforman en las

sulfonamidas protonadas activas en la luz gástrica antes de llegar a los sitios de acción que se encuentran en los canales secretores de las células parietales gástricas (Echizen, 2015).

Existe una estrategia alternativa para buscar un inhibidor de  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa. Cuando los protones son transportados por  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa desde el citoplasma hasta el espacio canalicular a través de la membrana apical de la célula parietal, una cantidad igual de  $K^+$  se transportan contra el citoplasma de las células parietales para que el proceso total esté equilibrado eléctricamente (Echizen, 2015). Como resultado, la actividad de  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa en las células parietales está regulada por la disponibilidad de  $K^+$ . Los estudios sobre los mecanismos moleculares de  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa condujeron al descubrimiento de una nueva clase de agente antisecretor, bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CAB). Esta clase de drogas exhibe sus efectos antisecretores al bloquear competitivamente la disponibilidad de  $K^+$  para la  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa (Echizen, 2015).

Dentro de los P-CAB, se ha designado un nuevo fármaco, fumarato de vonoprazan o TAK438, que ha sido desarrollado y aprobado para uso clínico en Japón desde febrero de 2015 (Martinucci et al., 2017). Como vonoprazan tiene una acción de larga duración y causa una inhibición rápida y fuerte de la secreción de ácido gástrico, ha ganado atención clínica para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido (Martinucci et al., 2017). Por lo tanto, se presenta a continuación su farmacocinética y farmacodinamia caracterizada en caucásicos y asiáticos.

## **DESARROLLO**

Para considerar cómo se comporta el medicamento al ingresar al cuerpo, se consideran la farmacocinética y farmacodinamia:

### **Farmacocinética**

#### Absorción

El fumarato de vonoprazan es suministrado oralmente en una formulación de rápida liberación en dosis de 10 a 40 mg según cada paciente y caso médico. A pesar de que hasta ahora no se ha realizado un análisis exhaustivo de su farmacocinética (Echizen, 2015), se conoce que la absorción intestinal es rápida. Después de dosis orales únicas en ayunas, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) aumentó de aproximadamente 10 a 60 ng/mL de forma proporcional a la dosis, alcanzando la  $C_{max}$  de 1.5 – 2.0 h (Echizen, 2015). Además, el fármaco tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 9 h (Martinucci et al., 2017).

## Distribución

La biodisponibilidad de vonoprazan no es inferior a 8%. Como este es una base con pKa de aproximadamente 9.0, se acumula en los canalículos de secreción ácida o neutra de las células parietales gástricas en mucho más altas concentraciones que en el plasma (Echizen, 2015).

## Metabolismo

El fármaco se metaboliza principalmente por múltiples enzimas hepáticas metabólicas, principalmente la enzima del citocromo P450 CYP3A4 la lleva a su forma inactiva (Marabotto et al., 2020). También participan las vías de oxidación y sulfatación (CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y la no enzima CYP2A1) para la eliminación del compuesto original y sus metabolitos (Martinucci et al., 2017). Ninguno de los metabolitos formados es farmacológicamente activo. Cabe resaltar que se ha demostrado que los polimorfismos del gen CYP2C19 influyen la farmacocinética, generando así variabilidad interindividual de su farmacodinámica y actividad clínica (Martinucci et al., 2017).

## Excreción

Finalmente, la depuración renal media es de 6.4 L/h (107 mL/min) en sujetos sanos y solo el 4% de la dosis oral se recupera en la orina como forma inalterada (Echizen, 2015).

## **Farmacodinamia**

Echizen (2015) explica que como la  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa gástrica transporta cantidades iguales de iones de H y K para mantener un equilibrio eléctrico a través de bi-transporte de iones direccional, la disponibilidad de K para la enzima es esencial para mantener su actividad. Como ya se mencionó, P-CAB interfiere con la unión de K a la enzima de manera competitiva y reversible de la siguiente manera: La ATPasa localizada en la membrana apical de las células parietales está en la conformación E1 y posee una alta afinidad al sitio de unión de H en el lado del citoplasma. Al unirse el H, la enzima sufre cambios tridireccionales de conformación impulsados por ATP a la conformación E2 fosforilada (E2P) que posee una alta afinidad al sitio de unión de K en el costado del espacio canalicular extracelular. La unión de K a E2P promueve la desfosforilación de la enzima, que revierte a la conformación E1 y libera K en el citoplasma. A medida que se repite el ciclo, continúa la secreción de ácido.

Debido a que los P-CAB tienen valores de pKa más altos que los PPI y son estables en condiciones de pH bajo, se acumulan en los canalículos secretores en concentraciones más altas y actúan sobre la ATPasa independientemente de su estado de actividad al unirse en la vecindad del sitio de unión de K con un  $K_i$  de 10

nm a pH 7. La vida media de disociación de vonoprazan de la ATPasa aislada fue 7.5 h en presencia de 20 mM KCL que es la concentración fisiológica del jugo gástrico.

Faltó discutir la información presentada en función de lo que vimos en clase. Por ejemplo, ¿en el modelado de la farmacocinético de este fármaco cuántos compartimentos se emplean?

### **CONCLUSIÓN**

Desafortunadamente aún hay muchos componentes del comportamiento de la farmacocinética del fumarato de vonoprazan que no se han identificado, por lo que existen muchas incógnitas de su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el cuerpo humano. Es por ello que aún no se ha podido extender su uso en diferentes países del mundo. Sin embargo, su farmacodinámica expresa que es un buen fármaco contra enfermedades relacionadas al ácido y para la erradicación de *H. pylori*. Para su extenso uso, sería necesario caracterizar mejor la farmacocinética y realizar estudios clínicos con personas de diferentes etnias, pues la variación génica de los polimorfismos del gen CYP2C19 debe ser caracterizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Echizen, H. (2015). The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(4), 409–418. doi:10.1007/s40262-015-0326-7.
2. Marabotto, E., Ziola, S., Savarino, V., Giannini, E. G., Furnari, M., Bodini, G., Zingone, F., Ghisa, M., Barberio, B., Zentilin, P., Savarino, E. (2020). Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. *Clin Exp Gastroenterol*. 15;13:99-104. doi: 10.2147/CEG.S228352.
3. Martinucci, I., Blandizzi, C., Bodini, G., Marabotto, E., Savarino, V., Marchi, S., ... Savarino, E. (2017). *Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(11), 1145–1152. doi:10.1080/14656566.2017.1346087.
4. Savarino, E., Martinucci, I., Furnari, M., Romana, C., Pellegatta, G., Moscatelli, A., ... Blandizzi, C. (2016). Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(11), 1333–1341. doi:10.1080/17425255.2016.1214714