

Régimen basado en Vonoprazan es más efectivo que el basado en inhibidores de la bomba de protones como primera línea en la erradicación de *Helicobacter pylori*: Estudio clínico randomizado

María Josefina Lorenzoni G.¹, Sofía Kutscher C.¹, María José González F.¹,
Magdalena Fuenzalida P.¹, Margarita Pizarro R.²,
Luis Antonio Díaz P.² y Arnoldo Riquelme P.².

Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial

Pregunta clínica

En pacientes infectados por *Helicobacter pylori*, ¿es más efectiva una terapia de erradicación basada en Vonoprazan que en inhibidores de la bomba de protones?

Para responder la pregunta clínica, se revisará el artículo de investigación: “Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial”¹.

Contexto

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la principal causa de úlcera gastroduodenal y gastritis crónica a nivel mundial¹. Además, está estrechamente relacionada al desarrollo de cáncer gástrico, siendo uno de los factores de riesgo más consistentes, puesto que inicia y promueve el proceso de carcinogénesis^{2,3}. Su erradicación ha disminuido importantemente la recurrencia de la enfermedad péptica y sus complicaciones⁴. Por otro lado, la erradicación también ha demostrado tener un impacto en la evolución de las lesiones preneoplásicas gástricas, con efecto incluso en aquellos pacientes con cáncer gástrico incipiente, donde disminuye el riesgo de cáncer metacrónico⁵⁻¹⁰.

La tasa de infección varía según zona geográfica. Se estima que un 50% de la población mundial es portadora y en Chile más del 70% de los adultos estarían contagiados^{11,12}. Existe una tendencia a la disminución en la prevalencia de *H. pylori* a nivel mundial, especialmente en países desarrollados y en niños¹³. Sin embargo, en ciertas minorías étnicas, en migrantes y en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, la

tasa de infección sería más alta, relacionado al crecimiento, hacinamiento poblacional, a reinfección, y a la recurrencia tras una erradicación insatisfactoria¹⁴.

En el año 2007, el Colegio Americano de Gastroenterología (*American College of Gastroenterology*) estableció, como tratamiento de primera línea, la triterapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina, por un período de 10-14 días^{15,16}, y en pacientes alérgicos a la penicilina, recomendaba cuatriterapia¹¹ con IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina, o triterapia con IBP, claritromicina y metronidazol por 10-14 días. A la fecha, este es el tratamiento estándar recomendado en Chile por la guía GES 2013¹⁷.

Durante los últimos años, las tasas de erradicación de *H. pylori* han ido disminuyendo, debido principalmente a un aumento a nivel mundial de la resistencia bacteriana a antibióticos, especialmente a claritromicina^{11,18}. De hecho, los consensos de América Latina, Toronto y Maastricht V recomiendan no usar la triterapia en zonas donde la resistencia a claritromicina sea mayor de 15%^{5,16,19}. Estudios recientes demuestran que en Chile la resistencia a dicho antibiótico ha aumentado por sobre el 20%¹². Frente a este problema, se ha generado una búsqueda de diferentes alternativas terapéuticas, libres de claritromicina, como la cuatriterapia con bismuto, adicionar metronidazol, o uso de altas dosis de amoxicilina²⁰.

Los efectos bactericidas de los antibióticos son potenciados a pH 6-7, lo que aumenta las tasas de erradicación²¹. En este sentido, los IBP son utilizados para inhibir la secreción ácida del estómago, evitando su inactivación. Los IBP son metabolizados principalmente por el citocromo P450C19 (CYP2C19), el cual presenta poliformismos genéticos con 34 variantes alélicas, dando origen a distintos fenotipos,

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 6 de junio de 2020
Aceptado: 11 de junio de 2020

Correspondencia a:
Dr. Arnoldo Riquelme P.
Departamento de Gastroenterología,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
a.riquelme.perez@gmail.com

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

con velocidades de metabolización diferentes. Los metabolizadores rápidos requieren dosis más altas para lograr la misma eficacia que los metabolizadores intermedios o lentos. Tratamientos que utilizan IBP son menos efectivos ante poliformismos de CYP2C19^{12,22}.

Ante la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, estudios *in vitro* han demostrado que el efecto del Vonoprazan (VPZ), inhibidor competitivo de la bomba de H⁺ K⁺ ATPasa, es aproximadamente 350 veces más potente que el Lanzoprazol (IBP)²³⁻²⁵. VPZ es más estable en el jugo gástrico, siendo su efecto más inmediato y prolongado, y su metabolismo independiente de CYP2C19^{26,27}.

Estudios de fase III han demostrado que Vonoprazan es efectivo, como primera y segunda línea, en la erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera gástrica o duodenal. Sin embargo, no se habían realizado estudios prospectivos que demuestren su superioridad en relación con la terapia con IBP, a la fecha²⁸. En este contexto, el presente trabajo intenta comparar, a través de un estudio prospectivo randomizado, la eficacia y la seguridad de VPZ e IBP para erradicar el *H. pylori*.

Métodos

Características generales

Pacientes: 141 pacientes con gastritis crónica y *H. pylori*, demostrado por endoscopia y test de aire espirado C¹³ (¹³C-UBT, *urea breath test*), considerándose positivo Δ¹³C mayor de 2,5‰, en el contexto de un chequeo de salud entre abril de 2015 y febrero de 2016, en el Hospital Nagano Red Cross.

Se excluyeron, previo a la realización del test de aire espirado, a pacientes con gastritis crónica que se rehusaron a: más examinación, a recibir la terapia o a participar del estudio. También fueron excluidos quienes consultaron en otros hospitales, los mayores de 80 años, personas con bajo nivel socioeconómico, quienes necesitaban terapia inmediata y los post erradicados.

No se especifica si los participantes habían recibido terapia de erradicación de *H. pylori* en algún momento de sus vidas.

Intervención: El grupo de estudio recibió Vonoprazan 20 mg, Amoxicilina 750 mg, y Claritromicina 200 mg o 400 mg dos veces al día por 7 días (n = 72). El grupo control recibió Rabeprazol (RPZ) o Lanzoprazol (LPZ) 30 mg, Amoxicilina 750 mg, y Claritromicina 200 mg o 400 mg dos veces al día por 7 días (n = 69). La elección del IBP, en el esquema del grupo control (RPZ o LPZ), y la dosis de Claritromicina utilizada en ambos grupos (200 mg o 400 mg) se

realizó caso a caso en base al criterio de cada médico tratante.

Resultados: Los *outcomes* primarios fueron la tasa de erradicación de *H. pylori* en los grupos tratados con VPZ e IBP y los eventos adversos dentro de estos mismos. El éxito de la erradicación se evaluó 8 semanas después de completar el tratamiento, utilizando ¹³C-UBT, considerando exitosa la erradicación con Δ¹³C menor de 2,5‰. La tasa de erradicación se evaluó mediante análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). Los eventos adversos también se evaluaron 8 semanas después de terminar el tratamiento, usando un cuestionario no especificado.

Los *outcomes* secundarios fueron la tasa de erradicación de *H. pylori*, utilizando únicamente Rabeprazol como IBP (analizado por ITT y PP), tasas de erradicación de *H. pylori* según dosis de Claritromicina (200 o 400 mg) en el grupo VPZ y RZP (analizado por ITT y PP) y los niveles séricos de gastrina en los grupos VPZ e IBP (técnica de medición no especificada).

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico fase IV, controlado prospectivo randomizado. Sólo fueron ciegos los sujetos de estudio y se realizó en un solo centro.

Aleatorización: Grupos paralelos randomizados. La aleatorización se realizó de acuerdo con el número de expediente médico personal, los números impares fueron asignados al grupo IBP y los pares al VPZ. No se menciona el ocultamiento de la secuencia de randomización.

Grupos similares en variables conocidas: No hubo diferencias significativas en los parámetros clínicos de los pacientes, como edad, IMC, sexo, hábitos tabáquicos y alcohólicos, comorbilidades, niveles séricos de enzimas, creatininemia y valores de hemoglobina glicosilada.

Ciego: Simple ciego, solo los sujetos de estudio fueron ciegos.

Seguimiento: En el grupo control se mantuvieron en seguimiento el 91,3% de los pacientes y en el grupo estudio 97,2%. En ninguno de los casos fue por efectos adversos ni por deseo de retirarse del estudio, sino que por mala adherencia al tratamiento.

Escenario: Hospital Nagano Red Cross, Japón.

Tipo de análisis: Por intención de tratar y por protocolo.

Tiempo de seguimiento: 9 semanas desde el inicio del tratamiento.

Interrumpido precozmente: No.

Resultados

La tasa de erradicación de *H. pylori* fue superior en la terapia con VPZ en comparación con la basada en IBP, con una diferencia estadísticamente significativa, tanto al analizarla mediante ITT (95,8% versus 69,6%, $p < 0,001$) como con PP (95,7% versus 71,4%, $p < 0,001$). En la Tabla 1 se resumen los principales resultados del estudio. De ellos se desprende, analizando por ITT, que el riesgo relativo de erradicar *H. pylori* en el grupo de estudio respecto al grupo de control es 1,38, lo cual quiere decir que la probabilidad de erradicación aumenta en un 38% con el uso de VPZ en relación con el uso de IBP. De acuerdo con la reducción del riesgo absoluto, de cada 100 pacientes tratados con VPZ, se logran 26,2 casos más de erradicación de *H. pylori* que siendo tratados con IBP. Por último, el número necesario a tratar con VPZ, para evitar un fracaso en el objetivo del tratamiento, es 4 personas.

También se compararon las tasas de erradicación de VPZ con un IBP específico, Rabeprazol (RBZ). Las diferencias fueron estadísticamente significativas en favor del uso de VPZ. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Al analizar por ITT, no se observaron diferencias significativas en la tasa de erradicación, al usar 200 o 400 mg de claritromicina en el grupo VPZ (94,7% versus 100%, $p = 1,00$), ni en el grupo IBP (75,6% versus 42,9%, $p = 0,05$). Tampoco se observaron diferencias en el análisis por protocolo.

En cuanto a los efectos adversos, estos fueron mayores en el grupo de estudio (37,7%) comparado

con el grupo control (26,3%). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,15$). Los principales efectos adversos se resumen en la Tabla 3. No se menciona si hubo eventos adversos graves, sin embargo, se detalla que ningún participante abandonó el estudio por eventos adversos.

Los niveles séricos de gastrina, después de completado el tratamiento, fueron similares en el grupo tratado con VPZ (media: 102 pg/mL y rango: 22-970 pg/mL) y en el grupo tratado con IBP (media: 181 pg/mL rango 23-1200 pg/mL). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,12$).

Comentarios

General: El estudio cuenta con un correcto diseño metodológico, adecuadamente detallado, los sujetos de estudio fueron randomizados, se explicita la distribución balanceada de las características de ambos grupos y se realiza un correcto análisis de los resultados.

Riesgo de sesgo: A pesar de que los sujetos de estudio fueron randomizados, el método empleado puede ser cuestionado, pues podría ser predecible por participantes del estudio e investigadores. En efecto, no hubo ocultamiento de la secuencia de randomización.

Se reportan adecuadamente el número y los motivos por los cuales se detuvo el seguimiento de ciertos pacientes, pudiendo el lector evaluar la ocurrencia de sobre o subestimación de los resultados²⁹.

Relevancia de los datos: La búsqueda de una tera-

Tabla 1. Comparación de la tasa de erradicación mediante ITT y PP de *H. pylori* entre terapia basada en VPZ e IBP

	RA/VPZ n (%)	IC (95%)	RA/IBP n (%)	IC (95%)	Valor p	RR	RRA
Erradicación <i>H. pylori</i> ITT	69/72 (95,8%)	88,3-99,1	48/69 (69,6)	57,3-80,1	< 0,05	1,38	26,2
Erradicación <i>H. pylori</i> PP	67/70 (95,7%)	88,0-99,1	45/63 (71,4)	58,7-82,1	< 0,05	1,34	24,3

RA: riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; RRA: reducción del riesgo absoluto; NNT: número necesario a tratar.

Tabla 2. Comparación de la tasa de erradicación mediante ITT y PP de *H. pylori* entre terapia basada en VPZ y RPZ, IBP específico

	RA/VPZ n (%)	IC (95%)	RA RPZ n (%)
Erradicación <i>H. pylori</i> ITT	69/72 (95,8%)	88,3-99,1	40/59 (67,7%)
Erradicación <i>H. pylori</i> PP	67/70 (95,7%)	88,0-99,1	37/54 (68,5%)

RA: riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Tabla 3. Incidencia de los efectos adversos (ITT)

	RA VPZ n (%)	IBP n (%)	Valor p VPZ vs IBP	RPZ n (%)
Total	19/72 (26,3%)	26/69 (37,7%)	0,15	20/59 (33,9%)
Deposiciones blandas	12/72 (16,6%)	12/69 (17,4%)	0,90	9/59 (15,3%)
Diarrea	6/72 (8,3%)	10/69 (14,5%)	0,24	8/59 (13,6%)
Disgeusia	3/72 (4,1%)	6/69 (8,7%)	0,31	5/59 (8,5%)
Erupción cutánea	1/72 (1,4%)	3/69 (4,3%)	0,35	2/59 (3,4%)
Distensión abdominal	1/72 (1,4%)	2/69 (2,9%)	0,61	1/59 (1,7%)
Epigastralgia	0 (0%)	2/69 (2,9%)	0,23	2/59 (3,4%)
Constipación	1/72 (1,4%)	1/69 (1,4%)	1,00	1/59 (1,7%)
Náuseas	1/72 (1,4%)	1/69 (1,4%)	1,00	1/59 (1,7%)
Otros	2/72 (2,8%)	4/69 (5,8%)	0,43	3/59 (5,1%)

RA: riesgo absoluto.

pie que aumente la tasa de erradicación de *H. pylori* se justifica por la importante asociación de la bacteria con gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer gástrico. Además, la tendencia al aumento de resistencia antibiótica y su difícil reemplazo, hacen que esta búsqueda sea fundamental.

Validez externa: El estudio fue realizado en un grupo experimental heterogéneo y randomizado y con un n superior al mínimo calculado, por lo cual podría ser reproducible en la población general. Sin embargo, es importante contar con estudios a mayor escala para verificar los resultados obtenidos.

También es importante considerar la tasa de polimorfismos de la enzima CYP2C19, encargada de metabolizar los IBP, en la población a tratar. Si las tasas son similares a las del grupo de experimentación, es aplicable, pero en poblaciones con mayores tasas de metabolizadores rápidos, el uso de VPZ podría ser aún más ventajoso y en poblaciones con menores tasas de polimorfismos, este estudio podría sobreestimar el beneficio de este fármaco por sobre los IBP, en el contexto de terapia de erradicación de *H. pylori*. Ahora bien, este efecto podría haber sido paliado con el uso de rabeprazol o lanzoprazol, los cuales tendrían menores alteraciones en el metabolismo de la CYP2C19.

La tasa reportada de metabolizadores rápidos en población caucásica es 27%, similar a la encontrada en población afroamericana (24%). Sin embargo, en población asiática, esta tasa varía entre 2 a 16%. Además, se reporta que la tasa de metabolizadores ultra rápidos es 5, 4 y 1% respectivamente³⁰. En cuanto a las cifras nacionales, un estudio observacional realizado en población pediátrica reportó una tasa de 21%

de metabolizadores rápidos y 1,3% de metabolizadores ultrarrápidos, en un grupo de 232 individuos sanos³¹. Considerando que el estudio en evaluación fue realizado en Japón, se podría plantear que existan diferencias asociadas a la etnia en el comportamiento del fármaco, por lo que los resultados podrían ser aún más significativos en nuestro país, dado que existe una mayor tasa de metabolizadores rápidos.

Por otro lado, como ya fue mencionado, la resistencia a claritromicina reportada en Chile supera el 20% en las últimas series publicadas, con una erradicación promedio con triple terapia estándar de 86%¹². Una revisión sistemática de 2018 muestra que Vonoprazan es superior a la terapia basada en PPI para erradicar *H. pylori* resistente a claritromicina, transformándose en una herramienta muy atractiva para incorporar en nuestra región³². No obstante, a pesar de las ventajas que tiene en este escenario, el Vonoprazan no se encuentra disponible aún en el mercado chileno para la erradicación de *H. pylori*. Además, el uso de Vonoprazan está aprobado en Japón, pero no por la *Food and Drug Administration* (FDA), por lo que los estudios realizados hasta ahora son asiáticos y se desconoce su eficacia en población occidental.

Por último, es fundamental evaluar la disponibilidad y accesibilidad del medicamento en los distintos lugares del mundo.

Conclusiones

En conclusión, la terapia basada en VPZ es más efectiva que la basada en IBP, como primera línea en la erradicación de *H. pylori*. En cuanto al perfil

de seguridad de estos fármacos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Se debe tener en consideración que, a partir de este estudio, sólo es posible concluir la superioridad del Vonoprazan en su uso como parte de la terapia de la erradicación de *H. pylori*. Se desconocen los efectos

adversos del uso de este medicamento a largo plazo, especialmente en relación con la incidencia de cáncer gástrico, por lo que no se recomienda su uso para otros fines, hasta tener más estudios que evalúen los riesgos a largo plazo.

Referencias

- 1.- Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, et al. Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
- 2.- Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* 2012;12:764-77.
- 3.- Valenzuela MA, Canales J, Corvalán AH, Quest AF. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:12742-56.
- 4.- Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;(4), CD001961.
- 5.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht [V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
- 6.- Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:5903-11.
- 7.- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-95.
- 8.- Tatematsu M, Tsukamoto T, Toyoda T. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric carcinogenesis in experimental models. *J Gastroenterol*. 2007;42 Suppl 17:7-9.
- 9.- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10:112-7.
- 10.- Il Ju Choi, Myeong-Cherl Kook, Young-I] Kim, Soo-Jeong Cho, Jong Yeul Lee, Chan Gyoo Kim, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer *N Engl J Med* 2018; 378:1085-95.
- 11.- Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: The Past, Present, and Future in Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:599-604.
- 12.- Arenas A, Serrano C, Quinones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):20070.
- 13.- Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
- 14.- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1158-65.
- 15.- Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1255-68.
- 16.- Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.
- 17.- Ministerio De Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/db8329e1e9c9a22e040010165015626.pdf> [Consultado el 26 de mayo de 2020].
- 18.- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:321-31.
- 19.- Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15:1-20.
- 20.- Liou JM, Wu MS, Lin JT. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now? *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1918-26.
- 21.- Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:540-6.
- 22.- García-García J. A. ¿Qué debemos conocer de los inhibidores de bomba protones, para su uso en las unidades de dolor? *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2007;14(7): 501-10 [Consultado el 02 de mayo de 2020].
- 23.- Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, Tsukimi Y, Nishida H, Arikawa Y, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamin e monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335:231-8.
- 24.- 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;42:719-30.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

- 25.- Echizen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:409-18.
- 26.- Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e94.
- 27.- 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;41:636-48.
- 28.- Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase II, randomised, double-blind study. *Gut.* 2016;65:1439-46.
- 29.- Manríquez MJ, Valdivia CG, Rada GG, Letelier SL. Análisis crítico de ensayos clínicos randomizados publicados en revistas biomédicas chilenas. *Rev Med Chile* 2005;133:439-46.
- 30.- El Roubay N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2018;14:447-60.
- 31.- Espinoza N, Galdames J, Navea D, Farfan M, Salas C. Frequency of the CYP2C19*17 polymorphism in a Chilean population and its effect on voriconazole plasma concentration in immunocompromised children. *Scientific Reports.* 2019;9(1):8863.
- 32.- Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;23(4):e12495.