

Enfermedades relacionadas con el ácido clorhídrico

Editor: Luis Federico Uscanga Domínguez



MEDICINA
DE PRECISIÓN 
I.A. ¿YA?



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Enfermedades relacionadas con el ácido clorhídrico

Editor: Luis Federico Uscanga Domínguez



MEDICINA
DE PRECISIÓN 
I.A. ¿YA?



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2024 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-42-8

Ref.: 10215AMEX241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Autores

Francisco Alejandro Félix-Téllez

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad
Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz

José María Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad
Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz

Raúl Alberto Jiménez-Castillo

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad
Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz

Luis Federico Uscanga Domínguez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Ciudad de México

Mario Peláez-Luna

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
División de Investigación
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México



Abreviaturas

| | | | |
|----------------|--|----------------|--|
| CAN | acetonitrilo | IPB | inhibidores de la bomba de protones |
| ATPasa | adenosín trifosfato | LOD | límite de detección |
| BEH | tecnología de partículas híbridas con puentes de etileno | LOQ | límite de cuantificación |
| CYP2C19 | citocromo P450 2C19 | MeOH | metanol |
| CYP3A4 | citocromo P3Q4 | MP | material particulado |
| DRPZ | dexrabeprazol | PAR | pancreatitis recidivante |
| EB | esófago de Barrett | PC | pancreatitis crónica |
| ERGE | enfermedad por reflujo gastroesofágico | pKa | constante de disociación ácida |
| ERNE | enfermedad por reflujo no erosiva | RP-HPLC | <i>reversed phase high performance liquid chromatography</i> |
| HCl | ácido clorhídrico | RP-UPLC | <i>reversed phase ultraperformance liquid chromatography</i> |
| Hp | <i>Helicobacter pylori</i> | RPZ | rabeprazol |
| HPLC | <i>ultraperformance liquid chromatography</i> | RT | velocidad de reacción química |
| IA | inteligencia artificial | UEG | unión esofagogástrica |
| IBP | inhibidor de la bomba de protones | UPLC | <i>ultraperformance liquid chromatography</i> |



Índice

| | |
|--|----|
| Generalidades de la medicina de precisión. ¿Qué es? y ¿cómo aplicarla? | 1 |
| <i>Luis Federico Uscanga Domínguez</i> | |
| Medicina de precisión en enfermedades relacionadas con el ácido clorhídrico. | 11 |
| <i>Luis Federico Uscanga Domínguez y Mario Peláez-Luna</i> | |
| Evidencia y experiencia clínica con dexrabeprazol | 19 |
| <i>Raúl Alberto Jiménez-Castillo, Francisco Alejandro Félix-Téllez y José María Remes-Troche</i> | |

Generalidades de la medicina de precisión. ¿Qué es? y ¿cómo aplicarla?

Luis Federico Uscanga Domínguez

Introducción

La expresión que tantas veces escuchamos de nuestros maestros «no hay enfermedades, hay enfermos» apunta al hecho de que cada persona reacciona de manera particular ante la enfermedad, subrayando la necesidad de individualizar la atención médica. Esta noción se refuerza aún más cuando, al analizar las características de las personas que se incluyen en los ensayos clínicos controlados que evalúan medidas terapéuticas o de diagnóstico novedosas, no encontramos las propias de nuestro enfermo, y terminamos por aceptar la recomendación final de que «cada caso debe individualizarse». ¿Por qué, entonces, si desde nuestra formación profesional se nos enseña la importancia de priorizar las características individuales de cada enfermo, la medicina personalizada, ahora llamada medicina de precisión, reta el paradigma de la práctica médica tradicional? ¿Qué es lo que la hace diferente? y, ¿cómo deberíamos adoptarla?

El *Diccionario de la lengua española* define paradigma como: «Teoría o conjunto de teorías cuyo núcleo central se acepta sin cuestionar y que suministra la base y modelo para resolver problemas y avanzar en el conocimiento». Thomas Khun, en su libro *La estructura de las revoluciones científicas*, concibe paradigma como «el conjunto de prácticas y saberes que definen una disciplina científica durante un periodo específico»¹.

El paradigma de la práctica moderna de la medicina se estableció, a mediados del siglo XIX, a partir de la correlación clínico-patológica; síntomas, signos y biomarcadores se emplean para

definir, en una forma de generalización inductiva, una entidad que debe confirmarse con base en los hallazgos anatomopatológicos.

Este modelo, que con variaciones prevalece en la práctica actual, permitió conocer la historia natural de muchas enfermedades y estimuló la creación de principios para establecer causalidad, como los postulados de Koch para enfermedades infecciosas o los más recientes criterios de Bradford-Hill para enfermedades complejas. Sin embargo, ante los avances tecnológicos que han permitido el desarrollo de técnicas sofisticadas de biología molecular, el conocimiento cada vez más completo del genoma humano y de métodos de imagen, inconcebibles apenas hace algunos años, la nosología, tal y como la aprendimos, deja huecos que sólo pueden cubrirse con un cambio en la forma en que se ejerce la profesión². Si paradigma es un modelo que señala cómo proceder, «romper el paradigma», como Khun sentenció, «es proponer modos de ver las cosas en contra de la forma tradicional y buscar soluciones distintas a lo considerado normal»¹. Es por esto que la medicina de precisión representa el nuevo paradigma de la práctica médica.

Enfermedades complejas

La medicina de precisión responde a la necesidad de incluir en el modelo biológico de enfermedad todos los factores que participan en ella. Representa una alternativa a la teoría microbiana (teoría del germen), que atribuye la causa de una condición patológica al efecto nocivo de un microorganismo (aunque bien puede tratarse de otro factor) sobre un huésped sano (paciente) y, a diferencia del razonamiento de la navaja de Okhan («la explicación más simple y suficiente es la más probable»), intenta descifrar, a distintos niveles del proceso evolutivo, el o los mecanismos alterados para proponer alternativas de prevención, curación o regresión del daño².

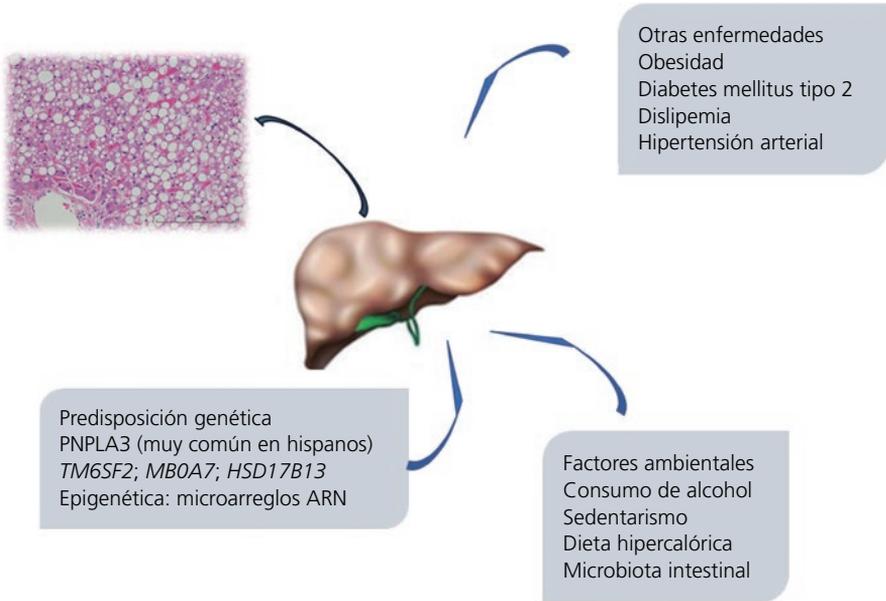
La teoría microbiana ha sido fundamental para explicar enfermedades en las que se identifica un agente causal (enfermedades infecciosas, intoxicación, enfermedades hereditarias con patrón mendeliano), pero es insuficiente cuando se trata de enfermedades complejas que resultan de la interacción de varios factores, de los cuales ninguno por sí solo podría causarla o explicarla, como ocurre en la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas como diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal o en neoplasias (Fig. 1).

En contra de lo que se pudiera pensar, la medicina de precisión sigue el modelo holístico que hemos empleado al atender a una persona enferma. La diferencia fundamental radica en las herramientas que emplea, y con las que se espera tomemos decisiones más sólidas.

Modelo de enfermedad

Un modelo científico es la representación de fenómenos o procesos para predecir un comportamiento. En medicina de precisión, el modelaje es una herramienta fundamental. En ésta se

Figura 1. La enfermedad hepática esteatósica es el prototipo de enfermedad compleja. En ella intervienen factores genéticos que no sólo tienen que ver la hepatopatía, sino también con la obesidad y el sobrepeso, características comunes en los enfermos con esteatosis hepática. Por otro lado, también intervienen factores ambientales que modulan el desarrollo de la enfermedad, como la ingesta de alcohol, el sedentarismo y firmas especiales del microbioma.



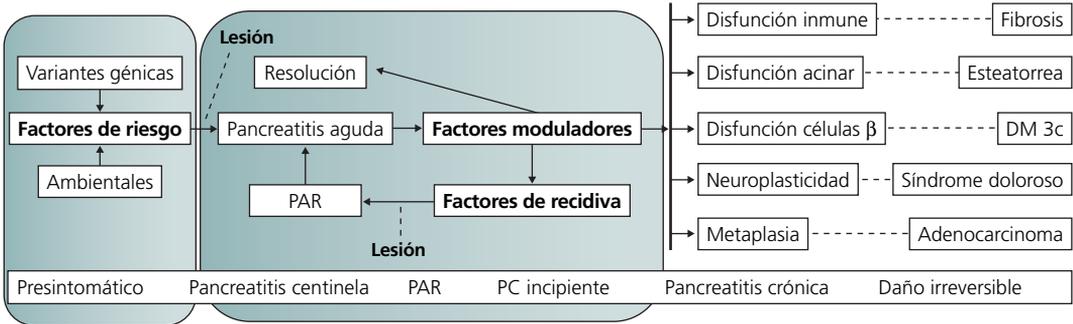
incorporan las distintas etapas que, de manera continua, juegan un papel importante en el desarrollo de una enfermedad. El modelo debe basarse en evidencia científica sólida, ser dinámico y susceptible a las modificaciones que impone el avance científico³ (Fig. 2).

Herramientas de la medicina de precisión

LA PROMESA INCUMPLIDA DE LA GENÓMICA

El título de este apartado, tal vez injusto, denota la esperanza (quizá ingenua) de que, conociendo el genoma de cada individuo, podríamos establecer un vínculo de causalidad que permitiera modificar el curso de una enfermedad; y, si bien en algunos casos las variantes génicas, heredadas o adquiridas permiten afinar la precisión diagnóstica y la predicción de distintos fenotipos patológicos, es claro que, a pesar de su papel central, la información genética por sí sola es insuficiente para explicar la complejidad del organismo humano.

Figura 2. En personas con factores predisponentes, como son variantes génicas del gen del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*), gen del inhibidor endógeno de tripsina (*SPINK1*), gen regulador de conductancia transmembrana (*CFTR*), gen del receptor de calcio (*CASR*) y gen codificador de quimotripsina C (*CTRC*), componentes ambientales reconocidos como la ingesta crónica de alcohol, el tabaquismo o ambos desencadenan un primer episodio de pancreatitis aguda (pancreatitis centinela). Éste puede resolverse sin secuelas, pero si los desencadenantes ambientales persisten, se presentan cuadros recidivantes de pancreatitis que activan mecanismos fibroinflamatorios recurrentes que causan esclerosis tisular y pérdida irreversible de la función pancreática. La idea central de la medicina de precisión es identificar a las personas con susceptibilidad genética (historia familiar), prevenir los episodios de pancreatitis recidivante (PAR) o limitar el daño en los estadios iniciales de pancreatitis crónica (PC).



Adaptado de Shelton, et al.⁴.

Establecer el efecto funcional de una variante génica es muy complicado. Por un lado, está la capacidad de compensación que un alelo alternativo puede ejercer y que oculta el efecto de una mutación; y por el otro, la impresionante capacidad adaptativa del organismo para sobrellevar por mucho tiempo y sin muchos problemas un defecto funcional. Y por si esto no fuera suficiente, se ha demostrado que en el genoma humano existen más de 600 millones de variantes de nucleótido único y más de 100 millones de inserciones o deleciones pequeñas, que generalmente no se manifiestan, lo cual, sumado a la similitud genómica entre humanos, convierte a la genómica en una pieza más en el crucigrama de las enfermedades complejas⁴⁻⁶.

CIENCIAS ÓMICAS

Con este neologismo derivado del inglés se agrupan disciplinas que estudian en su conjunto las distintas moléculas que componen y permiten la función de un organismo, así como la interacción que existe entre ellas. El objetivo es comprender con mayor precisión los sistemas biológicos más complejos^{7,8}.

Priorizando el papel del ADN como eje básico de la información genética, la primera ómica que se desarrolló fue la genómica, que se ocupa del estudio de todo el ADN de un individuo, de la interacción entre los genes y del efecto que sobre estos ejercen otros factores.

A partir del ADN se transcriben mensajeros (ARN mensajero) que servirán de molde para la traducción de proteínas. Al estudio de las moléculas de ARN que se transcriben en una célula se denomina transcriptómica, y al análisis de las proteínas que se producen o expresan en las células se lo conoce como proteómica.

Los avances tecnológicos en biología molecular han permitido identificar y medir varias moléculas de distinto origen al mismo tiempo en una prueba. Esto ha permitido ampliar el número de las ciencias ómicas, y así tenemos:

- Metabolómica: analiza el conjunto de metabolitos derivados de un proceso biológico.
- Epigenómica: estudia el conjunto de moléculas que, en contacto con el ADN, lo modifican, regulan o «marcan».
- Lipidómica: se ocupa de la caracterización del conjunto de los lípidos presentes en un sistema biológico.
- Farmacogenómica: es el estudio de la correlación entre las características del genoma y la respuesta a los fármacos.
- Nutrigenómica: analiza los cambios en la expresión de genes en respuesta al consumo de un alimento, nutrimento o dieta.
- Metagenómica: estudio del genoma de una comunidad microbiana (resalta la importancia que tiene el microbioma en la génesis de la enfermedad).

Sin embargo, y a pesar del notable crecimiento de algunas de las ciencias ómicas, ninguna por sí misma captura la complejidad biológica del organismo. Es posible que en el futuro la información generada por la combinación de las diferentes ciencias ómicas sea la que permita lograr una visión completa y detallada del individuo desde un punto de vista molecular, que podrá emplearse para practicar una medicina más personalizada basada en las características de cada individuo⁹.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL: LISTA PARA APLICARSE (YA)

Inteligencia artificial es el término acuñado para describir cualquier aplicación que emplea sistemas informáticos para realizar tareas normalmente asociadas con la inteligencia humana; es un conjunto de sistemas interrelacionados desarrollados a partir de la potencia informática y los *big data*, que en el *Diccionario de la lengua española* se define como: «Conjunto de técnicas que permiten analizar, procesar y gestionar conjuntos de datos extremadamente grandes que pueden ser analizados informáticamente para revelar patrones, tendencias y asociaciones, especialmente en relación con la conducta humana y las interacciones de los usuarios».

Dentro de estos sistemas se encuentran el aprendizaje automático (*machine learning*) y el razonamiento probabilístico, la planificación y toma de decisiones, y el aprendizaje profundo (*deep learning*) con las redes neuronales.

El aprendizaje automático se clasifica en «supervisado» y «no supervisado». El objetivo del primero es predecir un resultado previamente conocido; esto es, «aprende de datos pasados para predecir datos futuros». Un ejemplo de aprendizaje supervisado es el entrenamiento del sistema para identificar y caracterizar pólipos colónicos empleando una gran base de datos de lesiones que previamente fueron identificadas como correspondientes a distintos tipos de pólipos. En cambio, el aprendizaje no supervisado no tiene un resultado que predecir, sino que intenta identificar patrones para agruparlos de acuerdo a sus características, por ejemplo, muestras de tejidos con expresión génica similares¹⁰.

En el aprendizaje profundo se crean redes neuronales artificiales que se inspiran en la interacción neuronal del cerebro humano; consisten en una capa de entrada, una de salida y una oculta entre ellas.

Las redes neuronales artificiales se aplican en el aprendizaje automático. Cuando se insertan varias capas ocultas entre las capas de entrada y salida, la arquitectura de la red se vuelve más complicada con múltiples interconexiones, generando una red neuronal profunda que, si tiene muchas capas, se convierte en una red neuronal convolucional, como son las creadas para el análisis de imágenes médicas, en las cuales una multitud de imágenes se preprocesan utilizando filtros y se crean varios mapas de características en un proceso llamado convolución¹¹.

En nuestra especialidad manejamos una gran cantidad de datos clínicos y de imágenes generadas por estudios endoscópicos, manometrías, pH-metrías, tomografías computarizadas, ultrasonidos y varios más, por lo que resulta un campo idóneo para utilizar las aplicaciones de la inteligencia artificial¹⁰⁻¹⁵.

Practicando medicina de precisión

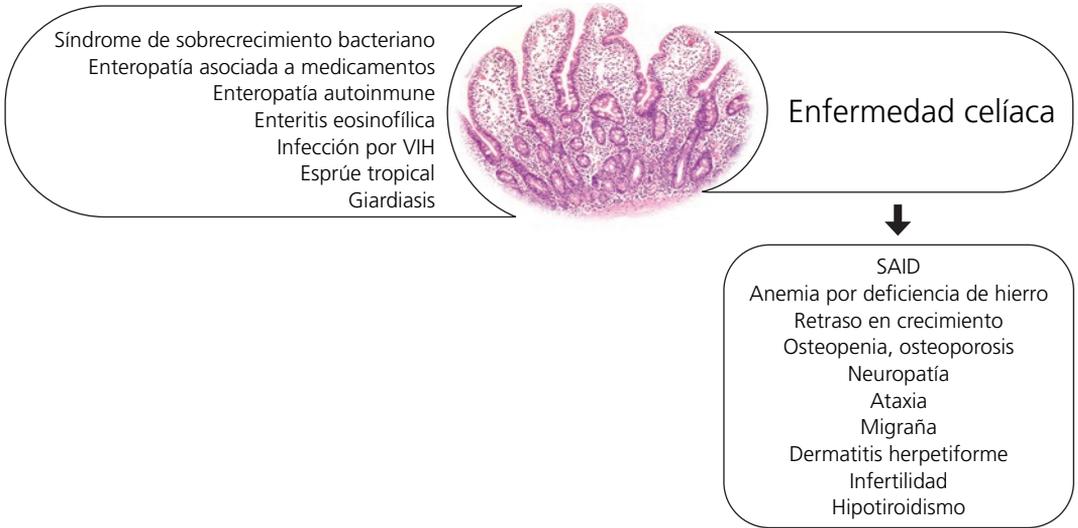
Tres elementos son indispensables al intentar practicar medicina de precisión: fenotipado, endofenotipado y genotipado.

Los médicos experimentados son capaces de distinguir las diferencias sutiles que presentan enfermos con el mismo padecimiento; sin embargo, precisar estos contrastes es útil para identificar con mayor precisión grupos de personas que comparten un fenotipo similar, y éste, aunque no lo parezca, es el objetivo primario de la medicina de precisión y la razón por la cual se optó por evitar el nombre de medicina personalizada, como se llamó anteriormente.

Un aspecto relevante cuando se procura emplear la medicina de precisión es considerar que enfermos con diferentes padecimientos pueden presentar un fenotipo patológico similar y que otros, con la misma enfermedad, presentan fenotipos distintos (Fig. 3).

Fenotipado es la acción de caracterizar a un enfermo. Es, en esencia, una historia clínica completa y detallada en la que se debe incluir la exposición a factores ambientales y los potencialmente nocivos, así como los estudios funcionales y de imagen. Las pruebas bioquímicas,

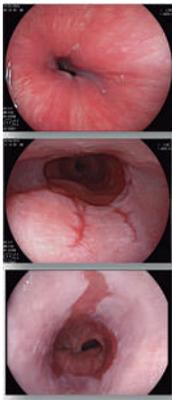
Figura 3. Ejemplo de fenotipo convergente: varias enfermedades causan atrofia de vellosidades intestinales y, de hecho, prácticamente todas pueden manifestarse con cuadros de diarrea crónica. La causa más común de atrofia de vellosidades intestinales es la enfermedad celíaca, pero los enfermos con esta entidad pueden manifestarse de distinta manera, esto es, con fenotipos divergentes.



inmunológicas y moleculares de líquidos corporales o tejidos enriquecen la evaluación clínica y constituyen lo que se denomina endofenotipado, que permite la tipificación más precisa del problema clínico (Figs. 4 y 5).

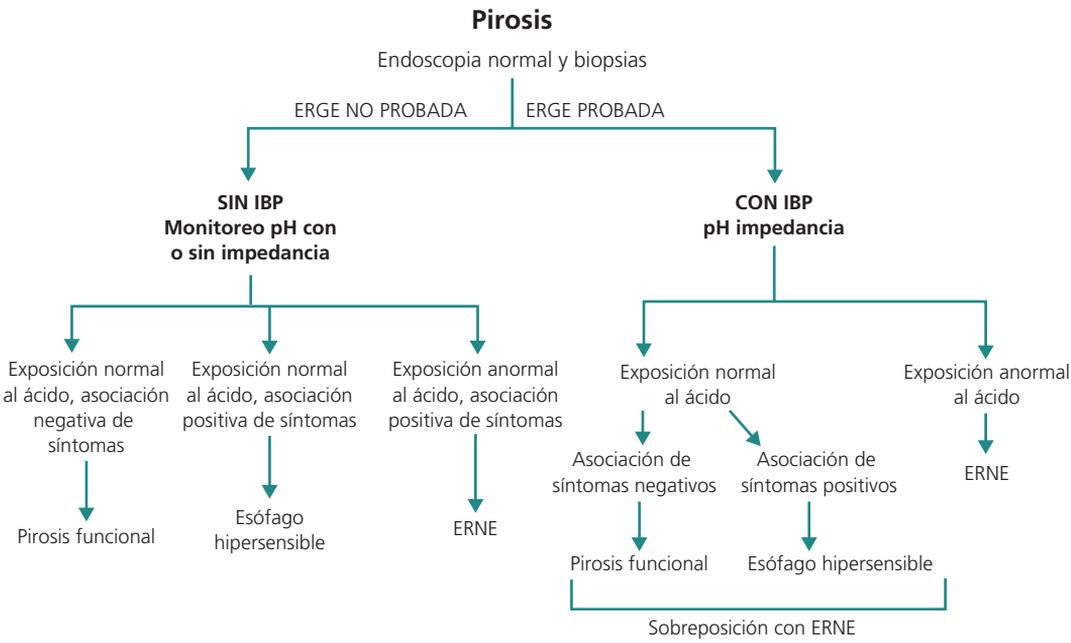
El perfil genómico debe combinarse, entonces, con el endofenotipo. Las técnicas de biología molecular avanzan de manera sorprendente, y procesos analíticos como la secuenciación masiva o de siguiente generación permiten secuenciar muchos fragmentos de ADN de manera simultánea, lo cual, aunado a los robustos sistemas bioinformáticos que recopilan información de manera continua y generan bases de datos muy sólidas y dinámicas, permiten interpretar las variantes génicas y su posible participación en la génesis de las enfermedades. Lo mismo puede aplicarse a otras ómicas; por ejemplo, en el caso de la transcriptómica, que utiliza la secuenciación de ARN y microarreglos (*microarrays*), o para la metabolómica, que se sustenta en la espectrometría de masas y cromatografía líquida/espectrometría de masas. Desafortunadamente, no sólo la disponibilidad y el costo de estas pruebas limitan su uso, sino que las pocas que actualmente podríamos indicar se realizan en sangre y son útiles en escenarios clínicos específicos como, por ejemplo, en el diagnóstico de hemocromatosis, fibrosis quísticas, pancreatitis hereditaria o susceptibilidad a ciertas neoplasias malignas. La expresión génica, la metabolómica y la epigenética son específicas de los tejidos y, por tanto, requieren muestras tisulares que no siempre se obtienen, aunque en cáncer, en donde habitualmente se dispone de tejido, han representado un avance notable en la elección del tratamiento. Por otro lado, informan sobre una condición fija en el tiempo y no son útiles para evaluar las trayectorias o

Figura 4. Endofenotipificación en enfermos con enfermedad por reflujo gastroesofágico según los hallazgos endoscópicos (esofagitis de grado A-D, clasificación endoscópica) o pH-metría inalámbtrica con cápsula Bravo. En nuestro medio podemos hacerla con pH-metría impedancia.



| | < 4% todos los días | > 4% ≥ 1 día | > 6% ≥ 2 días |
|----------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| ERNE | Descarta ERGE | | ERGE |
| Esofagitis A | ERGE dudoso (límitrofe) | | |
| Esofagitis B-C | ERGE. No requiere pH-metría | | |

Figura 5. En personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva que continúan refiriendo pirosis podemos afinar su fenotipo utilizando pH-metría, que deberá interpretarse con relación a si tenemos el diagnóstico confirmado de ERGE. Esto permite identificar distintos fenotipos que requieren otros tratamientos.



procesos evolutivos, que pueden ser muy importantes en el curso de una enfermedad. Y aquí, una vez más, la excepción es el cáncer, donde han sido de mucha utilidad para modificar los esquemas terapéuticos⁵.

Otro aspecto relevante es que no sólo la variante génica define la presencia de una enfermedad, sino que intervienen otras fuentes capaces de causar disfunción celular y, por tanto, molecular, que precede el inicio clínico de una condición patológica y que en el momento actual son objeto de investigación.

Conclusiones

Falta mucho camino por recorrer antes de que podamos practicar la medicina de precisión como se supone debe hacerse. Los avances tecnológicos continuarán acercándonos cada vez más al conocimiento fino de las alteraciones funcionales que derivan en enfermedad y, entre otras cosas, abrirán aún más la brecha de la disparidad que prevalece en el mundo actual. Por otro lado, no sobra apuntar que aun en países desarrollados se discuten aspectos importantes sobre esta forma de ejercicio médico, que van desde el impacto económico que ésta representa hasta aspectos médico-legales y éticos que conciernen a la confidencialidad de datos y manejo de información sensible. A pesar de todo creo que debemos aspirar a practicarla, pero no en la forma como ésta se concibe actualmente, ya que carecemos de la infraestructura y no tenemos la solvencia económica para realizar los sofisticados estudios de biología molecular que se requieren para ejercerla cabalmente, aunque sí podemos, y debemos, caracterizar mejor a nuestros enfermos realizando historias clínicas completas y minuciosas, empleando de manera reflexiva las técnicas de diagnóstico que están a nuestro alcance y que no son pocas, como lo hacemos cuando fenotipificamos a las personas que nos consultan por síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la interacción intestino-cerebro, enfermedad inflamatoria intestinal o cirrosis hepática, por mencionar algunas. Esto pavimentará el camino para que en el futuro podamos complementar el estudio de estos enfermos agregando sus características genómicas, los efectos que éstas producen a nivel molecular, el impacto de factores ambientales y el microbioma, para así intentar prevenir, retrasar o limitar el daño causado por enfermedades complejas que, con frecuencia, vemos en la práctica cotidiana.

Bibliografía

1. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. 3ª ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2006.
2. Whitcomb DC. Primer on Precision Medicine for Complex Chronic Disorders. Clin Transl Gastroenterol. 2019; 10(7):e00067.
3. König IR, Fuchs O, Hansen G, et al. What is precision medicine?. Eur Respir J. 2017;50:1700391.
4. Shelton CA, Whitcomb DC. Precision Medicine for pancreatic diseases. Curr Opin Gastroenterol. 2022;36: 428-36.
5. Ozono Y, Kawakami H, Uchiyama N, et al. Current status and issues in genomic analysis using EUS-FNA/FNB specimens in hepatobiliary-pancreatic cancers. J Gastroenterol. 2023;58:1081-93.

6. Kastrinos F, Kupfer SS, Gupta S. Colorectal Cancer Risk Assessment and Precision Approaches to Screening: Brave New World or Worlds Apart? *Gastroenterology*. 2023;164(5):812-27.
7. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Rev Med Clinica Las Condes*. 2022;33:7-16.
8. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. Ciencias "ómicas". ¿Cómo ayudan a las ciencias de la salud?. *Revista Digital Universitaria*. 2017;18. Disponible en: <https://revista.unam.mx/vol.18/num7/art54/index.html>
9. Putignani L, Gasbarrini A, Dallapiccola B. Potential of multiomics technology in precision medicine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:491-8.
10. Chirstou ChD, Tsoulfas G. Challenges and opportunities in the application of artificial intelligence in gastroenterology and hepatology. *World J Gastroenterol*. 2021;27(37):6191-223.
11. Kröner PT, Engels MM, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in gastroenterology: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6794-6.
12. Huang J, Fan X, Liu W. Applications and Prospects of Artificial Intelligence-Assisted Endoscopic Ultrasound in Digestive System Diseases. *Diagnostics*. 2023;13:2815.
13. Balsano C, Burra P, Duvoux C, et al. Artificial Intelligence and liver: Opportunities and barriers. *Dig Liver Dis*. 2023;55(11):1455-61.
14. Rondonotti E, Hassan C, Tamanini G, et al. Artificial intelligence-assisted optical diagnosis for the resect-and-discard strategy in clinical practice: the Artificial intelligence BLI Characterization (ABC) study. *Endoscopy*. 2023;55:14-22.
15. Chen-Ya K, Jer-Wei W, Jen-Hao Y, et al. Implementing precision medicine in endoscopy practice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:1455-68.

Medicina de precisión en enfermedades relacionadas con el ácido clorhídrico

Luis Federico Uscanga Domínguez y Mario Peláez-Luna

Generalidades

Los trastornos gastrointestinales relacionados con el ácido pueden afectar a todo el tracto gastrointestinal.

Los más frecuentes incluyen a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad ácido-péptica gástrica, y pueden manifestarse o asociarse a úlceras esofágicas, gástricas, estenosis péptica e infección por *Helicobacter pylori* (Hp), entre otras.

La etiopatología es compleja, pues la interacción entre diversos factores ambientales y del paciente (p.ej., genéticos, comorbilidades, fármacos) es responsable de la enfermedad, por lo que la presentación clínica es diversa y variable.

A pesar de esta heterogeneidad clínica y fisiopatológica, el tratamiento es y ha sido similar, a base de modificaciones dietéticas y en el estilo de vida, y prescripción de antiácidos, bloqueantes H₂, inhibidores de bomba de protones (IP) y, recientemente, de inhibidores de bomba de potasio. Un porcentaje considerable de pacientes, que en algunas series llega a ser de hasta el 50%, no responden adecuadamente al tratamiento¹.

Reconocer esta variabilidad, tanto en la presentación clínica y fisiopatología como en la respuesta al tratamiento, ha cambiado el paradigma de manejo de estas y otras enfermedades hacia un abordaje y manejo personalizado.

La medicina y terapia personalizada considera factores del paciente y ambientales. Analiza la genética de cada individuo, edad, sexo, enfermedades y fármacos concurrentes, factores ambientales (p.ej., tabaquismo, alcoholismo), actividad física, farmacogenómica, farmacodinamia, efectos adversos e interacciones farmacológicas, entre otros factores, con el objetivo de ofrecer el tratamiento más eficaz, con el menor número o posibilidad de efectos adversos a cada individuo, incluso con la misma enfermedad².

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Los pacientes suelen clasificarse de acuerdo con el síntoma predominante, respuesta al tratamiento, hallazgos endoscópicos, monitoreo de pH, etc., lo que genera una gran heterogeneidad y diversidad entre los pacientes y, por consecuencia, diferentes fisiopatologías y factores agregados que requieren de un tratamiento particular³. Esta variabilidad clínica representa una gran oportunidad para la medicina y tratamiento personalizados. En el caso de la ERGE, se ha desarrollado un abordaje personalizado que permite optimizar los desenlaces de cada paciente con la menor invasión, costo y riesgo posible⁴.

Se ha propuesto un método paso a paso basado en caracterizar a cada paciente de acuerdo a su presentación clínica; se deben evaluar los síntomas y respuesta a tratamiento, evaluar la integridad anatómica y de la mucosa mediante los hallazgos endoscópicos para caracterizar la intensidad y sensibilidad al reflujo con el monitoreo de pH, identificar el mecanismo del reflujo y efectividad del aclaramiento esofágico mediante pruebas de función esofágica y evaluar etiologías alternas.

En cada paso se opta por iniciar algún tipo de tratamiento o bien realizar exámenes adicionales. Al analizar los síntomas y la respuesta al tratamiento se evalúa si los síntomas son típicos, atípicos, el tipo de respuesta a IPB (total, parcial o sin respuesta), así como la presencia de alteraciones estructurales en la unión esofagogástrica (UEG). Esto permite optimizar la supresión ácida, reestablecer la funcionalidad de la UEG, modificar el estilo de vida (p.ej., dieta, peso, etc.) o bien enviar a monitorización de pH y manometría, que permitirá modificar el tratamiento (p.ej., considerar modificaciones anatómicas o iniciar neuromodulación).

Este tipo de abordaje se conoce como abordaje ajustado al fenotipo o bien abordaje sintomático y mecanístico. Permite disminuir la carga de los cuidados de salud en todos los aspectos, especialmente en trastornos con fenotipos tan heterogéneos y complejos como la ERGE⁵.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

El término gastritis define a diversas condiciones caracterizadas por inflamación de la mucosa gástrica y debe diferenciarse de gastropatía, que identifica anomalías de la mucosa con mínima o sin un proceso inflamatorio.

La infección por Hp afecta a más de la mitad de la población mundial y provoca una inflamación persistente de la mucosa gástrica⁶.

La infección por Hp es una causa importante y frecuente del desarrollo de gastritis, úlcera gástrica y duodenal, linfoma asociado a mucosas y adenocarcinoma gástrico.

El tratamiento se basa en la erradicación de la bacteria; sin embargo, las tasas de éxito de erradicación y de reinfección se ven afectadas por diversos factores farmacológicos, microbiológicos y del paciente.

ERRADICACIÓN PERSONALIZADA

El tratamiento guiado por susceptibilidad antimicrobiana es una forma de mejorar la tasa de erradicación de la terapia empírica.

Conocer la prevalencia de resistencia antimicrobiana en la población ayuda a predecir mejor los diferentes modelos terapéuticos para las distintas cepas y sus susceptibilidades a los antibióticos.

Debido a que se han reportado tasas de falla elevadas con la terapia triple a base de amoxicilina, claritromicina e inhibidor de bomba de protones, se ha propuesto la terapia cuádruple, en la que a la terapia triple habitual se agrega bismuto o metronidazol. También se han propuesto modificaciones en la forma de administración, teniendo esquemas secuenciales, híbridos o incluso terapias híbridas reversas⁷.

El objetivo de estas modificaciones es lograr tasas de erradicación tan altas como sea posible, y en diversos ensayos clínicos la tasa de erradicación en análisis por protocolo se acerca al 90%, pero no supera esta cifra.

La complejidad de los esquemas terapéuticos, además de los efectos adversos propios de cada medicamento, son la principal causa de un mal apego al tratamiento, lo que incrementa y explica las tasas de falla al mismo.

Las principales causas de falla al tratamiento incluyen, además del pobre apego ya comentado, la resistencia antimicrobiana, la disponibilidad geográfica de los fármacos, la duración del tratamiento, la complejidad de los esquemas terapéuticos y factores genéticos, entre otras^{8,9}.

GENOTIPIFICACIÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La importancia y el papel de los factores genéticos es cada vez más evidente y relevante, pues la caracterización de estos permite individualizar el tratamiento en base tanto a la respuesta del huésped como a las características de la bacteria.

La detección de la mutación asociada a resistencia a claritromicina por parte del Hp puede permitir una mejor selección de los antibióticos, que será quizá más rápida y sencilla comparada

con la de cultivo y antibiograma que se utilizan en la actualidad, pero que tienen una disponibilidad limitada.

Es difícil comparar y hacer un estudio de costo-efectividad entre ambas técnicas, pues para una se requieren pruebas de laboratorio costosas, pero para obtener un antibiograma se requiere obtener una biopsia generalmente endoscópica del estómago para aislar y cultivar la bacteria. El tiempo promedio para obtener resultados es de 2-4 semanas, sin considerar que las tasas de cultivo y crecimiento exitosas son del 75-90%.

La genotipificación a partir de materia fecal o biopsias gástricas puede realizarse mediante equipos manufacturados por diversas casas comerciales, los cuales se encuentran en mejora continua. Estos logran identificar mutaciones asociadas a resistencia a distintos antibióticos (p.ej., claritromicina, levofloxacina, tetraciclina, rifampicina). Las resistencias antimicrobianas generalmente suelen estar asociadas a mutaciones puntuales, mientras que la resistencia a la amoxicilina y metronidazol tienen mecanismos complejos; incluso la resistencia *in vitro* no se suele corresponder a la observada *in vivo*, como lo sugiere la respuesta a esquemas con bismuto, que se sobrepone a la resistencia a metronidazol.

Se ha reportado que la precisión diagnóstica de la prueba genética en materia fecal para detectar resistencia a claritromicina es aceptable, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 97%¹⁰.

En un estudio de 560 pacientes con infección por Hp vírgenes a tratamiento de erradicación, estos fueron asignados aleatoriamente a tratamiento guiado por susceptibilidad antimicrobiana o por estudio molecular, y en una segunda etapa, 320 pacientes con falla a tratamiento fueron asignados a grupos similares.

La resistencia a claritromicina y levofloxacina fue estimada mediante cultivo en agar considerando las concentraciones mínimas inhibitorias, o mediante secuenciación directa y detección de las mutaciones 235rRNA y gyrA.

El estudio concluyó que la terapia guiada por genotipificación tuvo una eficacia de erradicación similar a la que se obtuvo en tratamiento guiado por cultivo como primera línea de tratamiento y no fue inferior en aquellos casos con tratamientos previos fallidos, lo cual sustenta el uso de terapia guiada por pruebas moleculares/genéticas¹¹.

FARMACOGENÓMICA DE LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

El citocromo CYP2C19 es la principal enzima en el metabolismo de los inhibidores de bomba de protones. Los polimorfismos en esta enzima determinan la tasa de metabolismo del fármaco y la capacidad para inhibir la secreción gástrica ácida.

La población caucásica suele ser metabolizadora rápida, sólo el 3-4% carecen del CYP2C19 en comparación con la población asiática. Se ha reportado que hasta el 20% de la población japonesa carece de este citocromo, lo que les confiere un fenotipo metabolizador lento.

Aproximadamente el 70% de la población occidental son metabolizadores rápidos en comparación con el 40% de los asiáticos que tiene este genotipo. El genotipo de cada paciente y el perfil farmacológico de un fármaco determinado pueden impactar en la decisión sobre qué inhibidor de bomba o dosis utilizar.

En un estudio aleatorizado y abierto se demostró que duplicar la dosis de omeprazol mejora la eficacia de la erradicación en personas homocigotas y heterocigotas para las mutaciones descritas; sin embargo, se han encontrado resultados contrarios a usar rabeprazol y lanzoprazol, por lo que se requieren más estudios que confirmen dichas observaciones¹²⁻¹⁴.

Es importante recordar que, a día de hoy, la genotipificación es costosa y no siempre está disponible, por lo que una estrategia es, y ha sido, incrementar la dosis del inhibidor de bomba de protones en todos los casos, lo cual aparentemente incrementa la tasa de erradicación un 6-10% en comparación con las dosis estándar. También se puede optar por elegir inhibidores de bomba que son metabolizados por otras vías o incluso utilizar otro tipo de fármacos¹⁵.

Bajo estas consideraciones, el desarrollo de los bloqueantes competitivos de la bomba de K-H es interesante. El metabolismo de estos fármacos no depende del citocromo CYP2C19 o de la activación de la célula parietal, lo que teóricamente podría incrementar las tasas de erradicación exitosa.

La mejor forma de incrementar la tasa de erradicación hasta el momento, e incluso es una recomendación incorporada en las recientes guías de tratamiento de Maastricht, es con el tratamiento guiado por susceptibilidad antimicrobiana.

Otro abordaje es conocer la terapia recibida inicialmente y seleccionar los antibióticos para un segundo intento de erradicación.

En un estudio realizado en una región con alta resistencia a claritromicina se comparó la terapia cuádruple con bismuto con la terapia concomitante (claritromicina/amoxicilina), que se administró a aquellos pacientes que no habían recibido claritromicina. Los resultados de erradicación exitosa fueron similares, (88.2% concomitante vs. 91.5% cuádruple [$p_0 = 0.26$] en el análisis de intención a tratar y 91.2 vs. 95.8% en análisis por protocolo). Esto sugiere que conocer la terapia previa de cada individuo puede evitar prescripciones innecesarias en zonas con altas resistencias antimicrobianas y es un ejemplo sencillo de personalización del tratamiento¹⁶.

El uso de liposomas y otras nanopartículas puede incrementar o mejorar las tasas de erradicación. Esta tecnología ayuda a transportar y entregar el tratamiento a sitios específicos; en el caso de la erradicación de Hp, a la mucosa gástrica, lo que pudiera reducir la resistencia a fármacos; sin embargo, aún se debe conocer la seguridad, disponibilidad y costos, entre otros factores, que pueden limitar o facilitar su utilización y prescripción clínica¹⁷.

Esófago de Barrett e inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) se ha desarrollado exponencialmente en los últimos años. En el área médica, y especialmente en la gastroenterología, su aplicación y mayor desarrollo ha sido en el área de la endoscopia de tubo digestivo, mediante la detección y análisis de imágenes asistidos por computadora.

En la endoscopia de tubo digestivo alto, los estados patológicos en que se ha aplicado la IA son el esófago de Barrett (EB), cáncer de esófago, cáncer gástrico y gastritis asociada a Hp, principalmente.

El EB es precursor del adenocarcinoma de esófago y consiste en la presencia o desarrollo de metaplasia intestinal especializada con células caliciformes que reemplaza al epitelio esofágico normal a nivel de la UEG. La Asociación Europea de Endoscopia Gastrointestinal lo define como la presencia de epitelio columnar extendido 1 cm o más proximal a la UEG.

La prevalencia en la población general es del 1-2%, mientras que en las personas con ERGE se ha reportado hasta del 10%. La incidencia estimada anual es de 0.7 casos por 100,000 personas.

El EB sigue la secuencia displasia > carcinoma, con un riesgo de progresión anual entre 0.1 y 0.5%, el cual se incrementa con la edad, raza, extensión, obesidad y tabaquismo, entre otros factores.

El riesgo de progresión anual cuando hay displasia de bajo grado es del 5-9%, y del 6-28% para la displasia de alto grado^{18,19}.

Uno de los objetivos del manejo y vigilancia del EB, como en cualquier lesión precursora de cáncer, es la detección de neoplasia temprana.

El seguimiento y la vigilancia se hacen mediante la toma de biopsias de la mucosa mediante endoscopia a intervalos establecidos ya en diversas guías de práctica clínica; sin embargo, existen diversos factores como errores de muestreo, evaluaciones deficientes por parte de los endoscopistas, entre otros, que afectan a la efectividad de las estrategias de escrutinio y pueden favorecer el desarrollo de neoplasia²⁰.

Se han desarrollado técnicas como la cromoendoscopia con tinciones vitales o digital mediante cambio en el ancho de banda de luz, microscopía confocal, entre otras. Estas técnicas permiten una mejor identificación y/o caracterización de la metaplasia intestinal y lesiones o sitios de alto riesgo.

La precisión diagnóstica de algunas de estas técnicas (evaluación con banda angosta) y criterios de predicción de displasia (p.ej., sistema BING) es del 85% (IC 95%: 84-88%), la sensibilidad del 80% (IC 95%: 75.6-85.1%) y la especificidad del 88.4% (IC 95%: 85.4-91.4%)²¹.

Considerando las limitaciones de la tecnología actual, así como el factor humano, y el desarrollo de la IA, se han creado algoritmos computacionales que asisten en el diagnóstico (diagnóstico asistido por computadora) a través del análisis de imágenes. La precisión diagnóstica reportada de estos sistemas para detectar neoplasia temprana es de aproximadamente el 92%, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 85%.

Diversos estudios que emplearon el aprendizaje profundo de IA han desarrollado redes neurales convolucionadas que permiten evaluar imágenes endoscópicas e histológicas para detectar lesiones asociadas a progresión tanto de cáncer esofágico como gástrico²².

También se han desarrollado sistemas que identifican, localizan y caracterizan al EB mediante diagnóstico y análisis de imágenes asistidos por computadora tanto con luz blanca como con luz de banda estrecha y cromoendoscopia²³.

Se han desarrollado algoritmos y redes neurales convolucionadas con las que han entrenado y desarrollado sistemas de análisis de imagen para detectar la presencia de EB y clasificar el riesgo de progresión, reportando resultados alentadores basados en una precisión diagnóstica del 83-95%, una sensibilidad del 85-96% y una especificidad del 83-94%²⁴⁻²⁶.

La IA puede mejorar el diagnóstico temprano de cáncer en EB en comparación con el diagnóstico clínico utilizando endoscopia con luz blanca. Mejorar el programa computacional puede incrementar la especificidad.

En medicina personalizada, el escrutinio o vigilancia del EB podrá no sólo detectar lesiones tempranas, sino también individualizar el tratamiento en base a los hallazgos de imagen y decidir qué pacientes deben continuar en vigilancia y cuáles requerirán algún tratamiento de ablación o incluso resección²⁷.

Bibliografía

1. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;6736:1-12.
2. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Natures*. 2004; 429:464-9.
3. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73:361-71.
4. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized approach in the work up and management of GERD. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:227-38.
5. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:984-94.
6. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68:1545-75.
7. Mestrovic A, Perkovic N, Tonkic A, et al. Personalized Approach in Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Antibiotics*. 2023;12:7.
8. Ma Q, Li H, Liao J, et al. Tailored therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:908202.

9. Liou JM, Chen PY, Kuo YT, et al. Toward population specific and personalized treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Biomedical Sciences*. 2018;25:70-81.
10. Gong RJ, Xu CX, Li H, et al. Polymerase chain reaction-based tests for detecting *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in stool samples: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021;9:133-47.
11. Chen MJ, Chen PY, Fang YJ, et al. Molecular testing-guided therapy versus susceptibility testing-guided therapy in first-line and third-line *Helicobacter pylori* eradication: two multicenter, open-label, randomized controlled, non-inferiority trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:623-34.
12. Yang JC, Wang HL, Chern HD, et al. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacotherapy*. 2011;31:227-38.
13. Pan X, Li Y, Qiu Y, et al. Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: A 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults. *Clin Ther*. 2010;32:2003-20.
14. Lee JH, Jung HY, Choi KD, et al. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole. *Gut Liver*. 2010;4:201-6.
15. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-77.
16. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12694.
17. Garg A, Karhana S, Khan MA. Nanomedicine for the eradication of *Helicobacter pylori*: recent advances, challenges and future perspective. *Future Microbiol*. 2024;19:431-47.
18. Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, et al. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):35.
19. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14:3-11.
20. Sharma P. Barrett Esophagus: A Review. *JAMA*. 2022;328:663-71.
21. Visrodia K, Singh S, Krishnamoorthi R, et al. Magnitude of Missed Esophageal Adenocarcinoma After Barrett's Esophagus Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:599-607.e7; quiz e14-5.
22. Fockens KN, Jukema JB, Boers T, et al. Towards a robust and compact deep learning system for primary detection of early Barrett's neoplasia: Initial image-based results of training on a multi-center retrospectively collected data set. *United European Gastroenterol J*. 2023;11:324-36.
23. Hashimoto R, Requa J, Dao T, et al. Artificial intelligence using convolutional neural networks for real time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2020;91:1264-71.
24. Struyvenberg MR, de Groof AJ, Van der utten J, et al. A computer assisted algorithm for narrow band imaging based tissue characterization in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:89-98.
25. Ebigbo A, Mendel R, Probst A, et al. Real time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2020;69:615-6.
26. Bhatti KM, Khanzada ZS, Kuzman M, et al. Diagnostic Performance of Artificial Intelligence-Based Models for the Detection of Early Esophageal Cancers in Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis of Patient-Based Studies. *Cureus*. 2021;13(6):e15447.
27. Spadaccini M, Vespa E, Chandrasekar VT, et al. Advanced imaging and artificial intelligence for Barrett's esophagus: What we should and soon will do. *World J Gastroenterol*. 2022;28(11):1113-22.

Evidencia y experiencia clínica con dexrabeprazol

Raúl Alberto Jiménez-Castillo, Francisco Alejandro Félix-Téllez y José María Remes-Troche

Introducción

Desde el advenimiento del omeprazol en 1989, indudablemente los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen la mejor clase terapéutica para el control de las enfermedades relacionadas con el ácido, ya que la supresión de la secreción de ácido con estos es mucho mayor en comparación con los antiácidos y los bloqueantes de los receptores H₂ de histamina. Por ejemplo, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se indica que, a dosis estándares, los IBP tienen la capacidad de cicatrizar las lesiones erosivas en cerca del 80% de los casos después de 4-8 semanas de tratamiento. No obstante, de las ventajas farmacológicas que ofrecen los IBP existen pacientes que, al parecer, no responden o fallan a estos. Por ejemplo, el 10-15% de los pacientes con ERGE erosiva pueden seguir teniendo erosiones ocho semanas después del tratamiento, o hasta el 40% de los pacientes con ERGE no erosiva continúan sintomáticos a pesar de una dosis estándar de IBP. Además, existen espectros de la enfermedad en los que el uso de IBP es limitado, como en el caso de la ERGE con manifestaciones atípicas o extraesofágicas o en el caso del reflujo nocturno. En estos escenarios clínicos, la menor eficacia, falla o refractariedad puede estar en relación con falta de apego al tratamiento.

Si bien la estrategia principal para que los pacientes se apeguen a la recomendación de tomar el IBP antes de los alimentos muchas veces no es suficiente, farmacológicamente se han innovado para obtener IBP que pudieran tener mayor eficacia. Una de estas innovaciones es el uso de las formas racémicas, como el dexrabeprazol (DRPZ), que se discute en este capítulo.

Qué son los inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son fármacos que bloquean eficazmente la secreción ácida gástrica al unirse de forma irreversible e inhibir la adenosin trifosfato (ATPasa) hidrógeno-potasio gástrica (ATPasa H⁺/K⁺) que reside en la superficie luminal de la membrana de las células parietales.

Los IBP son profármacos de benzimidazol que se acumulan específica y selectivamente en el canalículo secretor de la célula parietal¹. Dentro de ese espacio sufren una conversión catalizada por ácido a una especie reactiva, las sulfenamidas tioflicas, que son cationes permanentes. La velocidad de conversión varía entre los compuestos y es inversamente proporcional a la constante de disociación ácida (pKa) del benzimidazol². La especie reactiva interactúa con la superficie externa de la ATPasa H⁺/K⁺ que da al lumen del espacio secretor de la célula parietal, dando lugar a la formación de un enlace disulfuro con la cisteína 813 situada dentro de la subunidad α de la enzima; éste es el residuo que está íntimamente implicado en el transporte de iones hidrógeno. Esta inhibición covalente de la enzima provoca una alteración específica y duradera de la secreción de ácido gástrico.

Aunque los IBP son similares en estructura y mecanismo de acción, existen diferencias en sus propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad, niveles plasmáticos máximos, semivida y pKa. La magnitud de estas diferencias es pequeña y no se ha establecido su relevancia clínica.

En general, los IBP se absorben rápidamente tras su administración oral. Si se toman con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas pueden retrasarse y la biodisponibilidad alterarse. La mayoría de los IBP se formulan con un recubrimiento entérico u otro sistema de liberación retardada, que permite al profármaco resistir la elevada acidez de la luz gástrica y pasar intacto a los puntos de absorción del duodeno^{1,3}.

Los IBP se metabolizan en el hígado principalmente por el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), y en menor medida por el citocromo P3Q4 (CYP3A4), a metabolitos inactivos y se excretan principalmente en la orina y la bilis. El grado de dependencia de cada IBP de la actividad de CYP2C19 para su degradación varía, y se ha descrito de mayor a menor: omeprazol/esomeprazol > pantoprazol > lansoprazol > rabeprazol (RPZ)^{4,5}. El RPZ puede ser menos dependiente del CYP2C19 porque sufre una conversión no enzimática a tioéter de RPZ. A pesar de su dependencia del CYP2C19 para su degradación, los IBP tienen pocas interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

La actividad del CYP2C19 viene determinada en cierta medida por el polimorfismo genético. Aproximadamente el 5% de los pacientes de raza blanca y hasta el 30% de los pacientes de ciertas poblaciones del sur y este de Asia son homocigotos para una mutación del CYP2C19, lo que les confiere una baja actividad del CYP2C19 (metabolizadores lentos)^{6,7}. El metabolismo lento de los IBP puede conducir a una mayor duración de la supresión de la acidez gástrica y contribuir a una disminución de las dosis necesarias.

La semivida de los IBP suele oscilar entre 0.5 y 2.5 h, lo que se refiere a la semivida del profármaco. La semivida de eliminación de la forma activa es mayor y probablemente oscile entre 12 y 18 h. La duración del efecto antisecretor de los IBP supera la prevista por su semivida de eliminación debido a la estabilidad de la unión en el lugar de acción^{1,3}.

Los IBP son más eficaces cuando la célula parietal es estimulada para secretar ácido en el estado posprandial, una relación que tiene importantes implicaciones clínicas para el momento de la administración. Dado que la cantidad de ATPasa H⁺/K⁺ presente en la célula parietal es mayor tras un ayuno prolongado, los IBP deben administrarse antes de la primera comida del día¹.

Después de la administración oral de IBP, estos son absorbidos en el intestino delgado y entran en la circulación sistémica en las células parietales gástricas, donde se unen a ATPasa H⁺/K⁺ e inhiben la actividad de la bomba de protones, lo que resulta en una fuerte inhibición de ácido hasta del 99%. Dado que los IBP sólo inhiben la enzima activada presente en la membrana canalicular, la reducción de la secreción ácida gástrica tras una dosis inicial será probablemente subóptima. Tras la administración de la segunda dosis al día siguiente, se habrá reclutado más ATPasa H⁺/K⁺ y posteriormente se habrá inhibido, y tras la tercera dosis, probablemente se producirá un reclutamiento adicional y una mayor inhibición del ácido. Así pues, el uso ocasional de un IBP no proporciona de forma fiable una inhibición ácida adecuada y no produce una respuesta clínica consistente o satisfactoria¹.

El restablecimiento de la secreción ácida tras la interrupción de los IBP depende del recambio enzimático y de la reversibilidad biológica del enlace disulfuro. Es posible que la capacidad máxima de secreción de ácido no se restablezca hasta pasadas entre 24 y 48 h¹.

Los IBP son eficaces en el tratamiento de la ERGE, úlcera péptica, infección por *Helicobacter pylori* y la prevención y el tratamiento de las lesiones gastrointestinales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos. En la actualidad, son los fármacos más utilizados en el mundo debido a su eficacia y perfil de seguridad⁸.

Quiralidad e isómeros de los inhibidores de la bomba de protones

En 1989 apareció el primer fármaco de este grupo, el omeprazol, y después surgieron el lansoprazol (1995), el RPZ (1999), el pantoprazol (2000) y el ilaprazol (2003)⁹. Posteriormente, y con la finalidad de tener efectos farmacocinéticos más rápidos, estas moléculas sufrieron modificaciones en su estructura, y así aparecieron las formulaciones intravenosas. El siguiente objetivo en el desarrollo farmacológico de los IBP fue el tener efectos más prolongados, lo cual se logró a través de las formulaciones magnésicas (omeprazol, esomeprazol y pantoprazol), el uso de isómeros y de presentaciones con liberación retardada (esomeprazol y dexlansoprazol)⁹. Aunque todos los IBP son eficaces en el manejo de la supresión ácida, en estudios se han mostrado tasas variables en el control del pH intragástrico y en la respuesta clínica. Es importante

mencionar que, de todos los parámetros utilizados para correlacionar la eficacia de los IBP con su capacidad de suprimir el ácido, el porcentaje de tiempo por el cual el pH intragástrico es > 4 es el más utilizado. Por ejemplo, en pacientes con ERGE erosiva son más altas las tasas de cicatrización mientras más prolongados sean los lapsos durante los cuales se mantiene un pH intragástrico > 4.

Aunque en términos generales los efectos de los IBP pudieran ser equivalentes entre sí (siempre y cuando se utilicen dosis comparables), existen algunas diferencias que les confieren ciertas ventajas a algunas moléculas en particular⁶. Por ejemplo, el pantoprazol posee menor metabolismo hepático y, por ende, menor riesgo de interacción medicamentosa. El RPZ y el esomeprazol han demostrado mayor rapidez de acción en el control de los síntomas⁹.

La quiralidad es una propiedad prácticamente ubicua en las moléculas de aminoácidos básicos, carbohidratos y lípidos constituyentes del organismo humano y de otras formas de vida. Las dos formas de una molécula quiral se denominan enantiómeros isómeros o estereoisómeros. Cada una de las moléculas de un par quiral o enantiomérico posee una composición química idéntica y pueden representarse de manera semejante en un plano bidimensional; sin embargo, su quiralidad produce significativas diferencias en la forma en la que cada enantiómero interactúa con otras moléculas a nivel de los receptores. Esto da como resultado que los efectos de un enantiómero sean diferentes a los observados cuando se utiliza la mezcla de ambos enantiómeros (racemato o formulación racémica)¹⁰.

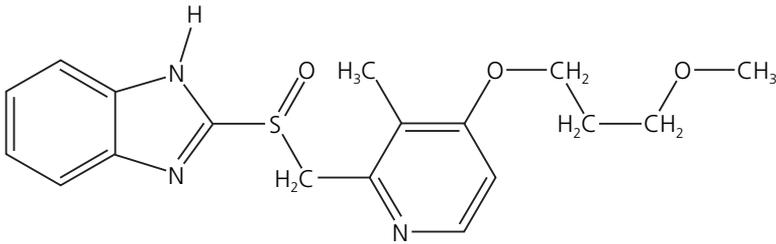
Los IBP actualmente disponibles son benzimidazoles racémicos que contienen los enantiómeros «R» (dextrógiro) y «S» (levógiro) en una proporción 1:1. Cada uno de estos enantiómeros dispone de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintivas y, tomando como base sus propiedades diferenciales, recientemente se ha desarrollado el DRPZ, el cual se considera un IBP quiralmente puro¹⁰.

Dexrabeprazol

Químicamente, el DRPZ es el isómero R (+) del RPZ, cuyo nombre de acuerdo a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es (2-[[[4-(3-metoxiproxi)-3-metil-2-piridinil]-metil] sulfenil] 1H-benzimidazol)¹¹. Tiene un peso molecular de 381.4 g/mol y su fórmula molecular es C₁₈H₂₀N₃NaO₃S.

El DRPZ pertenece a la clase de IBP que inhibe la ATPasa H⁺/K⁺ gástrica en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Así pues, el DRPZ se utiliza para tratar el reflujo ácido que provoca dolor abdominal y posibles erosiones del esófago¹². El perfil fisicoquímico y farmacocinético del DRPZ es similar al del RPZ, al igual que su solubilidad en disolventes orgánicos (Fig. 1). Es decir, tiene la misma rapidez y su eficacia esperada es muy similar.

Figura 1. Estructura química del DRPZ.



MÉTODOS ANALÍTICOS DE DEXRABEPRAZOL

Se han descrito algunos métodos analíticos para la estimación del DRPZ mediante espectrofotometría, *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) y *Ultrapformance Liquid Chromatography* (UPLC). Algunos de esos métodos se discuten a continuación:

- Chitlange, et al.¹¹ informaron de un método espectrofotométrico para la estimación simultánea de DRPZ y domperidona realizado en forma de dosificación en cápsula. Se utilizaron tres métodos de espectrofotometría: método de ecuación simultánea (método I), modo de análisis multicomponente (método II) y método del área bajo la curva (método III). Para los métodos I y II, la longitud de onda seleccionada fue de 258.5 nm para DRPZ, mientras que para el método III fue de 263.5-253.5 nm. Para la preparación del disolvente se utilizó ácido clorhídrico (HCl) metanólico. Todos los métodos resultaron lineales en el rango de 5-35 µg/ml. El porcentaje medio de recuperación para todos los métodos fue encontrado en el rango del 99.78-100.37%. Los resultados de ensayo de la formulación de marca se encontraron hasta el 99-100.8%.
- Pinjari, et al.¹² informaron de un método *Reversed phase ultrapformance liquid chromatography* (RP-UPLC) para la determinación de impurezas relacionadas en DRPZ sódico. El método se desarrolló en una columna de tecnología de partículas híbridas con puentes de etileno (BEH) C18 (2.1 × 50 mm, 1.7 µm) en análisis de gradiente. El material particulado (MP) A consistió en un tampón fosfato pH 7.0:acetonitrilo (ACN) (99:1%) y el MP B consistió en metanol (MeOH):ACN (95:5%) a un flujo de 0.45 ml/min. La detección se realizó a 284 nm y la velocidad de reacción química (RT) fue de 3.1 min. Las seis impurezas se separaron bien del pico principal con RT de 0.5, 1.9, 2.2, 2.6, 2.8 y 4.9 min. El límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ) para el fármaco principal resultaron ser de 0.0075 y 0.023 ppm, respectivamente. Se llevó a cabo la linealidad, donde se encontró que el valor de R² era de 0.999. También se llevó a cabo la degradación forzada, donde se encontró una mayor degradación en condiciones de hidrólisis ácida, hasta el 11.92%.
- Devi y Rajitha¹³ informaron de un método *reversed phase high performance liquid chromatography* (RP- HPLC) para la estimación simultánea de DRPZ y domperidona en la forma farmacéutica a granel y en comprimidos. La elución se llevó a cabo en una columna de

Symmetry C18 (4.6 × 150 mm, 5 μm). Se utilizó como fase móvil una mezcla de metanol: tampón fosfato pH 3.5 (65:35%) a un flujo de 1.0 ml/min y detección a una longitud de onda de 270 nm. La fase móvil se utilizó como diluyente. El método fue lineal sobre 2.5-12.5 μg/ml, con una R² de 0.999. El porcentaje de recuperación fue del 99.38%. El LOD y el LOQ fueron de 0.138 y 0.414 μg/ml, respectivamente.

- Sharma, et al.¹⁴ describieron un método RP-HPLC para la estimación simultánea de DRPZ y domperidona en una forma farmacéutica combinada. La separación se logró en la columna Phenomenex Luna C18 (25 cm × 4.6 mm, 5 μm). Se llevó a cabo el programa de gradiente, en el que se utilizó un flujo de 1.0 ml/min para la fase móvil consistente en un tampón pH 3.0: ACN. La detección se realizó a 271 nm para obtener un RT de 6.4 min. La fase móvil se utilizó como diluyente. La linealidad se llevó a cabo en el rango de 20-100 μg/ml, con una R² de 0.999. El LOD y el LOQ resultaron ser 0.054 y 0.036 μg/ml, respectivamente. La recuperación media fue del 100.62%.
- Chitlange, et al.¹⁵ reportaron un método RP-HPLC para la estimación simultánea de DRPZ y domperidona en la forma farmacéutica. La separación se llevó a cabo en una columna C18 (4.6 × 250 mm, 5 μm) usando ACN: 0.025 M tampón fosfato pH 5 (30:70%) como fase móvil a un flujo de 1.0 ml/min y detección a 284 nm. La fase móvil se utilizó como diluyente. Las curvas de calibración fueron lineales sobre el rango de 10-50 μg/ml, con una R² de 0.996. El RT de DRPZ fue de 9.28 min. El porcentaje de recuperación fue del 99.38%. El LOD y el LOQ fueron de 0.1368 y 0.4144 μg/ml, respectivamente.

Evidencia clínica de dexrabeprazol

La evidencia científica y la experiencia clínica global del DRPZ, al ser una molécula nueva, son limitadas aún, pero los resultados de los estudios publicados demuestran la efectividad de dosis bajas de DRPZ para la curación de la mucosa en la ERGE de fenotipo erosivo, así como para la mejora clínica en fenotipos no erosivos y erosivos¹⁶⁻¹⁸.

EFECTIVIDAD EN LA MEJORA SINTOMÁTICA Y CURACIÓN DE LA MUCOSA

La primera evidencia de la efectividad del DRPZ en humanos se publicó en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado por Pai y Pai¹⁶. El objetivo del estudio era comparar la eficacia y el perfil de seguridad del DRPZ mediante un análisis comparativo con el RPZ. Para la realización del estudio, se consideró una población de ambos sexos en un rango de edad de 18 a 65 años que cumpliera con el diagnóstico de ERGE. Dentro de los criterios de exclusión del estudio se incluían el diagnóstico de esófago de Barrett, estenosis esofágica, pacientes que habían utilizado procinéticos siete días antes o IBP dos semanas previas, así como aquellos pacientes con síntomas refractarios a dos semanas de tratamiento con IBP o antagonistas del receptor H₂ de histamina. La población se sometió a aleatorización para posteriormente recibir tabletas de apariencia idéntica con 10 mg de DRPZ o 20 mg de RPZ. Se registró la severidad sintomática mediante una escala análoga visual con una determinación basal a los días 14 y 28 del tratamiento,

así como una valoración endoscópica basal y a los 28 días de tratamiento. Las variables cualitativas nominales u ordinales se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado, y para comparar la media del puntaje de la escala análoga visual se utilizó una prueba *t* de Student. Se estudiaron un total de 50 pacientes, distribuyéndose 25 sujetos en cada grupo, y no se encontraron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos. Al valorar la respuesta sintomática, se encontró que tanto los pacientes del grupo de DRPZ como los del grupo de RPZ disminuyeron el puntaje de la escala análoga visual; sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en la comparación entre ambos grupos. Los pacientes del grupo de DRPZ reportaron una mejoría de > 50% en regurgitación en un 96% de los casos en comparación con el grupo de RPZ, en el que sólo se reportó en un 60% del grupo, demostrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambas proporciones ($p = 0.002$). La temporalidad de la respuesta terapéutica fue menor en el grupo de DRPZ, con una diferencia estadísticamente significativa (1.8 ± 0.8 vs. 2.6 ± 1.4 días; $p = 0.05$). Respecto a la curación de la mucosa, se demostró que el tratamiento con DRPZ se asoció a una reducción de riesgo absoluto del 30% y una reducción de riesgo relativo del 46%, con un número necesario a tratar de tres¹⁶.

Como la mayoría de los IBP, la potencia y el esquema de prescripción ideal del DRPZ aún son temas de discusión. En múltiples ensayos clínicos se ha demostrado que duplicar la dosis de los IBP potencia su efecto supresor, aumentando el tiempo de pH intragástrico a cifras < 4¹⁹. A pesar de lo mencionado, la variabilidad en potencia y las características farmacodinámicas de los diferentes inhibidores de protones hacen que el posicionamiento mencionado no sea una regla, existiendo evidencia de que la dosis estándar de algunos IBP no es inferior a la doble dosis²⁰.

En el caso del DRPZ, la dosis estándar no es inferior a la dosis doble, como se demostró en el ensayo clínico aleatorizado publicado por Kanakia y Jain¹⁷. En dicho estudio se incluyó a población con diagnóstico de ERGE en el rango de edad de 18 a 65 años, considerando los mismos criterios de exclusión utilizados en el ensayo clínico realizado por Pai y Pai¹⁶. Se incluyeron 136 pacientes, los cuales se aleatorizaron en tres grupos: uno recibió 10 mg de DRPZ cada 24 h, otro 10 mg cada 12 h y otro 20 mg cada 24 h. Se realizó la valoración de la severidad de pirosis y regurgitación mediante una escala visual análoga de manera basal, así como a los días 14 y 28 de tratamiento. Se demostró una reducción significativa en el puntaje de la escala visual análoga de pirosis y regurgitación en los tres grupos; sin embargo, la dosis estándar de 10 mg cada 24 h fue superior a la aplicación de la doble dosis en una toma o fraccionada cada 12 h. El porcentaje de pacientes con $\geq 50\%$ de mejora en los síntomas de pirosis y regurgitación el día 28 fue del 86.5 y 91.9% en el grupo de dosis estándar de 10 mg, del 91.2 y 97.1% en el grupo de doble dosis fraccionada a cada 12 h, y del 89.3 y 92.9% en el grupo de 20 mg dosis única, respectivamente¹⁷.

EVIDENCIA EN POBLACIÓN MEXICANA

En la actualidad, sólo se ha llevado a cabo un estudio en población mexicana, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico publicado por Abdo, et al.¹⁸. En este estudio se reclutaron pacientes con edad comprendida entre los 18 y 65 años diagnosticados con ERGE no erosiva. Se excluyeron pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a IBP, sospecha endoscópica de esofagitis eosinofílica, complicaciones de la ERGE, entre otros criterios. Un total de

230 pacientes fueron reclutados y asignados aleatoriamente a dos grupos: uno recibió tratamiento con DRPZ 10 mg por vía oral cada 24 h y el otro grupo recibió esomeprazol 20 mg por vía oral cada 24 h. Los pacientes fueron sometidos a un proceso de evaluación médica inicial para el cribado, seguido de evaluaciones basales a los 10 días del cribado, así como a los 14 y 28 días posteriores al inicio del tratamiento. Se utilizaron la escala visual análoga y el cuestionario de salud SF-36 para evaluar y registrar los puntos relevantes en la evaluación médica.

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Se observó una mejoría en los síntomas típicos de la ERGE en ambos grupos, con una disminución en la puntuación de la escala visual análoga para pirosis de 80.2 ± 0.16 a 9.2 ± 1.42 en el grupo de DRPZ y de 78.7 ± 0.86 a 11.7 ± 1.81 en el grupo de esomeprazol al final de cada tratamiento ($p \leq 0.001$). En cuanto a la regurgitación, se observó una disminución de la puntuación de la escala visual análoga de 78.9 ± 1.16 a 8.44 ± 1.45 en el grupo de DRPZ y de 78.0 ± 1.16 a 9.55 ± 1.66 en el grupo de esomeprazol al final de cada tratamiento ($p \leq 0.001$). No se encontraron diferencias significativas al comparar la efectividad entre ambos medicamentos ni en el impacto en la calidad de vida según el cuestionario de salud SF-36¹⁸.

Conclusiones

El DRPZ es un IBP con evidencia en la efectividad del tratamiento de la ERGE, mejorando la severidad sintomática y favoreciendo la curación de la mucosa. A diferencia de otros IBP, el DRPZ ha demostrado ser efectivo a dosis estándar, sin necesidad de aumentar la dosis para lograr los efectos deseados en la salud de los pacientes con ERGE. El perfil de seguridad y su evidencia clínica en México sustentan su uso en el contexto de las enfermedades relacionadas con el ácido.

Bibliografía

1. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118:S9-S31.
2. Shin JM, Cho 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.
3. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:25.
4. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Safety*. 2014;37:201-11.
5. Fock KM, Ang TL, Bee LC, et al. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharma*. 2008;47:1-6.
6. Maryam N, Keyhanfar F, Motevalian M, et al. Improved HPLC method for determination of four proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole in human plasma. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13:1-10.
7. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psych*. 2021;11:141.
8. El-Kommos ME, Khashaba PY, Ali HRH, et al. Different chromatographic and electrophoretic methods for analysis of proton pump inhibitors (PPIs): a review. *J Liquid Chrom Rel Tech*. 2015;38:1639-59.

9. Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, et al. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: "a custom-tailored therapeutic regimen". *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(7):367-78.
10. Pai V, Pai N. Recent advances in chirally pure proton pump inhibitors. *J Indian Med Assoc.* 2007;105:469-74.
11. Chitlange SS, Mulla AI, Pawbake GR, et al. Simultaneous spectrophotometric estimation of dexrabeprazole and domperidone in capsule dosage form. *Int J Pharm Qual Ass.* 2010;2:31-4.
12. Khadangale S, Dhalape V, Pinjari R. Development and Validation of Rapid, Sensitive RP-UPLC Method for Determination of Related Impurities in dexrabeprazole sodium. *O J Chem.* 2018;34.
13. Devi G, Rajitha G. Method For Simultaneous Estimation Of Dexrabeprazole And Domperidone in Bulk Tablet Dosage Form. *Int J Pharm Res ANal.* 2015;5:111-5.
14. Sharma S, Sharma M, Sharma A. Facile and Rapid Simultaneous Estimation of Dexrabeprazole and Domperidone by RP-HPLC assay Method in Combined Dosage Form-In Application Dissolution Assessment. *Drug Inv.* 2011;3:98-9.
15. Chitlange SS, Mulla AI, Pawbake GR, et al. A validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of dexrabeprazole and domperidone in pharmaceutical dosage form. *Der Pharmacia Sinica.* 2010;1:42-7.
16. Pai V, Pai N. Randomized, double-blind, comparative study of dexrabeprazole 10 mg versus rabeprazole 20 mg in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4100.
17. Kanakia R, Jain S. Ten mg dexrabeprazole daily is as effective as 20 mg rabeprazole daily. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4586.
18. Abdo-Francis JM, Cabrera-Álvarez G, Martínez-Torres H, et al. Efficacy and safety comparative study of dexrabeprazole vs. esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gac Med Mex.* 2022;158:432-8.
19. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:800-8.e7.
20. Metz D, Howden C, Perez M, 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 Therp.* 2009;29:742-54.

Senosiain®

Tiazopir®

LIBRO GASTRO TIAZOPIR C406AB