



ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos sobre la mucosa gástrica y reporte de efectos adversos secundarios en consumidores crónicos de inhibidores de bomba de protones

F. Higuera-de la Tijera^{a,*}, A. I. Servín-Caamaño^b, F. Salas-Gordillo^c, E. Pérez-Torres^d, J. L. Pérez-Hernández^a y J. M. Abdo-Francis^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

^b Servicio de Medicina Interna, Unidad 108, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

^c Jefatura de Unidad de Gastroenterología Médica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

^d Jefatura de Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

Recibido: 02 diciembre 2013; Aceptado: 16 enero 2014

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la bomba de protones;
Mucosa gástrica;
Efectos adversos;
México.

Resumen

Introducción: El uso crónico de inhibidores de bomba de protones (IBP) llevó a considerar los potenciales efectos secundarios de la supresión del ácido gástrico.

Objetivo: Determinar estos efectos en nuestra población.

Material y métodos: Estudio de cohorte con pacientes consumidores de IBP por más de un año, ingesta mayor a 2 veces por semana registrando datos demográficos, patrón de consumo, efectos adversos, padecimientos y medicamentos concomitantes. Se revisaron hallazgos endoscópicos recientes (< 1 año) y antecedentes de desarrollo de procesos infecciosos (*Clostridium difficile*). Análisis de estadística descriptiva, prueba de *t* de Student, *ji cuadrada* o prueba exacta de Fisher según la variable y regresión logística, para evaluar asociación de efectos adversos y sexo, tipo, dosis, frecuencia de consumo y tiempo en años tomando IBP.

Resultados: Se incluyeron 833 pacientes, identificando 4 tipos de IBP consumidos por la cohorte, siendo los más comunes omeprazol (62.7%) y pantoprazol (31.5%). La dosis más empleada fue 40 mg/día (44.4%). La media del tiempo tomando IBP fue 8 años (DE±5). Encontramos desarrollo de pólipos fúndicos hiperplásicos en 43.1%, sin otras alteraciones sobre la mucosa gástrica, ni otro tipo de efecto adverso. No se encontró asociación entre este efecto adverso y el sexo, el tipo de IBP empleado, la dosis, ni frecuencia de consumo. Tampoco influyeron el tiempo en años, ni el diagnóstico de base que motivó la prescripción del IBP.

Conclusiones: Los IBP a largo plazo son una opción terapéutica útil y segura, sin evidencia de relación con alteraciones importantes sobre la mucosa gástrica.

* Autor para correspondencia: Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Servicio de Gastroenterología, Unidad 107. Dr. Balmis N° 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06726, México D.F., México. Teléfono: 2789 2000, ext. 1063. Correo electrónico: fatima-higuera@hotmail.com (F. Higuera-de la Tijera).

KEYWORDS
Proton pump
inhibitors; Gastric
mucosa; Side effects;
Mexico.

Effects on the gastric mucosal and report of side effects of chronic consumption of proton pump inhibitors

Abstract

Introduction: There are diseases that require long-term prescription of Proton Pump Inhibitors (PPI), which has led to consider potential secondary effects derive from chronic gastric acidity suppression.

Objective: To determine these effects in our population.

Material and methods: Cohort study. We included patients with chronic PPI consumption (> 1 year) and with a frequency higher than two times per week. Demographic data, concomitant diseases and medication, PPI consumption patterns and adverse effects were registered. There were reviewed recent endoscopic findings (< 1 year), and records of developing infections (*Clostridium difficile* diarrhea). We used descriptive statistics in comparisons between groups, t test of Student, Ji square test or Fisher's exact test according to the variable. Logistic regression was made to evaluate relationship between adverse effects and sex, type, dosage and frequency of PPI consumption, and time taking PPI.

Results: From 833 patients included, four types of PPI were identified for the cohort. The most frequent types were omeprazole (62.7%) and pantoprazole (31.5%). The most frequent dosage was 40 mg/day (44.4%). We found a media of 8 years (SD±5) in the time patients had consume PPI. The main secondary effect founded was a development of hyperplastic fundic polyps in 43.1%, while there were not alterations associated with chronic PPI consumption on gastric mucosa registered. No association was found between this adverse effect and sex, PPI type, dosage and frequency consumption, neither time taking the PPI, nor diagnosis that motivated the PPI prescription.

Conclusions: Long-term PPI are useful and safe, there is no evidence of their relationship with other alterations on gastric mucosa.

0185-1063 © 2014 Sociedad Médica del Hospital General de México. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) se utilizan ampliamente a nivel mundial¹. Algunos padecimientos requieren el uso de los mismos en forma crónica, esto ha llevado a considerar los potenciales efectos secundarios que pueden derivar de la supresión crónica de la acidez gástrica².

La mayoría de los IBP presentan metabolismo hepático de primer paso por el citocromo P2C19 (CYP2C19) y el citocromo P3A4 (CYP2A4), particularmente omeprazol y esomeprazol³. Actúan en las células parietales gástricas, donde son protonados a su forma activa en los canalículos secretores, la forma activa (sulfonamida catiónica) se une covalentemente a los grupos sulfhidrilo de la bomba de protones, evitando la secreción de ácido⁴.

Dentro de los posibles efectos secundarios asociados al consumo crónico de IBP, se ha considerado el desarrollo de carcinoides secundarios al estado de hipergastrinemia inducido por la hipoclorhidria crónica, este hallazgo sólo se ha corroborado en ratas⁵⁻⁷.

El ácido gástrico favorece la adecuada absorción de ciertas vitaminas y oligoelementos, la hipoclorhidria se ha relacionado también en diversos estudios con deficiencia de vitamina B12, hierro y calcio. Es controversial si la administración crónica de IBP podría condicionar trastornos como anemia, osteoporosis y fracturas⁸⁻¹⁷.

La acidez gástrica es una barrera de defensa natural que protege al tubo digestivo. Estudios recientes sugieren que el

uso de IBP podría asociarse con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, mayor incidencia de infecciones bacterianas del tubo digestivo y diarrea por *Clostridium difficile* (*C. difficile*)¹⁸⁻²⁵.

Los pólipos de glándulas fúndicas son los pólipos gástricos más comunes, se presentan en 1.9% de la población general y se consideran lesiones benignas¹. Algunos estudios también han encontrado mayor frecuencia de estas lesiones en asociación con la supresión crónica de la acidez gástrica²⁶⁻²⁹.

El desarrollo de gastritis atrófica es un hallazgo consistente en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y presencia de hipoclorhidria^{30,31}. Sin embargo, hasta la fecha no existe respaldo suficiente para poder asegurar que los IBP se relacionan con desarrollo de cáncer gástrico, esto debido a que existen confusores que pueden explicar una mayor incidencia de cáncer gástrico en pacientes que consumen IBP en comparación con controles. En primer término algunos autores proponen como confusor el hecho de que es difícil determinar si la prescripción del IBP pudo deberse desde el inicio a síntomas relacionados a una lesión cancerosa ya existente; un segundo confusor importante resulta el hecho de que generalmente los IBP se indican para tratar síntomas de condiciones que por sí mismas representan un riesgo mayor de desarrollo de cáncer gástrico, tal es el caso de la infección por *H. pylori* y la úlcera gástrica^{30,32}.

Los IBP pueden tener interacción con otros fármacos, particularmente el empleo conjunto con clopidogrel ha sido

motivo de controversia. Clopidogrel es un profármaco que se emplea como antiagregante plaquetario en pacientes con riesgo cardiovascular, posterior a su absorción requiere activarse por medio del metabolismo por el CYP2C19, algunos IBP como omeprazol y esomeprazol se metabolizan también por este citocromo, lo cual podría interferir con el metabolismo del clopidogrel. El tratamiento conjunto de IBP más clopidogrel es muy común con el objetivo de prevenir el sangrado gastrointestinal en pacientes de alto riesgo, es aún controversial si este uso conjunto podría tener efectos adversos cardiovasculares en pacientes que toman clopidogrel^{3,33-35}.

El objetivo de este trabajo fue describir las características de pacientes que son tratados en forma crónica (más de un año) con IBP y evaluar los efectos de dicho consumo crónico sobre la mucosa gástrica, así como otros posibles efectos secundarios.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, los datos se recabaron de forma ambilectiva a través de la revisión de los expedientes de la Consulta Externa del Hospital General de México, además se realizó entrevista a los pacientes por vía telefónica o cita a consulta cuando fue posible.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo (ERGE), enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo (ERNE) corroborado por pH-metría, gastritis crónica (GC) evidenciada por estudio histopatológico y dispepsia funcional (DF), que estuvieran consumiendo IBP desde hace un año o más y con frecuencia mayor a 2 veces por semana.

Se excluyeron pacientes con trastornos motores esofágicos de cualquier tipo documentados con manometría, antecedente de gastrectomía por cualquier causa, antecedente diagnóstico de úlcera péptica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal o infección documentada por *H. pylori* que hubiera sido el motivo del inicio del tratamiento crónico con IBP.

Se eliminaron a aquellos pacientes con expediente incompleto o que hubieran dejado de acudir a seguimiento o que no contaran con endoscopia reciente de menos de un año de antigüedad.

Se registraron datos demográficos, diagnóstico que motivó la prescripción de IBP, años de duración en tratamiento con IBP, tipo de IBP utilizado con mayor frecuencia, dosis y frecuencia de toma del IBP, síntomas principales que motivaron el uso de IBP, otros padecimientos concomitantes, particularmente reumatológicos y cardiovasculares, uso concomitante de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o clopidogrel, efectos adversos registrados atribuidos al uso de IBP. Se revisó que los pacientes tuvieran una endoscopia reciente realizada con menos de un año de antigüedad para poder documentar alteraciones en la mucosa gástrica. Se registró también si existía el antecedente de desarrollo de procesos infecciosos, en particular se buscó intencionadamente el antecedente de diarrea por *C. difficile*.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan forma de media y desviación estándar (DE), las variables cualitativas se

expresan en forma de proporciones y porcentajes. Para comparar entre grupos se empleo prueba de *t* de Student, *ji cuadrada* o prueba exacta de Fisher según el tipo de variables. Se realizó análisis de regresión logística para evaluar asociación de efectos adversos y sexo, tipo de IBP empleado, dosis y frecuencia de consumo del IBP, tiempo en años tomando el IBP.

Resultados

Se evaluaron 1,739 pacientes que cumplían criterios de inclusión, sin embargo, de ellos se excluyeron 203 por presencia de trastornos motores esofágicos documentados con manometría, 492 pacientes por antecedente de úlcera péptica, metaplasia intestinal, gastritis atrófica y/o evidencia de infección por *H. pylori*, 58 pacientes por antecedente de gastrectomía. Se eliminaron 153 pacientes por expediente incompleto (depurado en el archivo) y/o que dejaron de acudir a seguimiento a la consulta.

Se incluyeron en el análisis 833 pacientes, 519 (62.3%) mujeres y 314 (37.7%) hombres. La media de edad fue 48.9 años (DE±12). El síntoma más frecuente para la prescripción de IBP fue regurgitación y/o pirosis en 625 casos (75%), de estos 385 (61.6%) se diagnosticaron con ERNE y 240 (38.4%) con ERGE; de acuerdo a la Clasificación de Los Ángeles 128 (53.3%) presentaban esofagitis A, 91 (37.9%) esofagitis B, 19 (8%) esofagitis C y 2 (0.8%) esofagitis D. En 208 pacientes (25%) el síntoma primordial fue ardor epigástrico, de ellos, 139 (66.8%) tuvieron GC por biopsia, 69 (33.2%) con histología normal se catalogaron como DF.

Se comparó por sexo la frecuencia en cuanto a ERNE, sin encontrar diferencias entre hombre y mujeres (230 vs. 155; RM=0.90; IC 95%=-0.65-1.26; p=0.5), sin embargo, cuando se comparó por sexo la frecuencia en cuanto a DF, las mujeres la presentaron significativamente con más frecuencia (56 vs. 13; RM=2.82; IC 95%=1.41-5.64; p=0.003).

Se identificaron 4 tipos de IBP consumidos por la cohorte, 522 pacientes (62.7%) consumían omeprazol, 262 (31.5%) pantoprazol, 38 (4.6%) lansoprazol y 11 (1.3%) esomeprazol. Para el control de los síntomas las dosis de IBP fueron: 353 pacientes (44.4%) tomaban 40 mg/día diariamente, 210 (26.4%) 20 mg/día diariamente, 148 (18.6%) 20 mg/día 2 a 3 veces/semana y 84 (10.6%) 40 mg/día 2 a 3 veces/semana. Todos los pacientes en tratamiento con lansoprazol tomaban 30 mg/día. Respecto al tiempo que tenían tomando IBP se encontró que la media fue 8 años (DE±5); de ellos, 239 pacientes (28.7%) llevaban tomando el IBP entre uno a 5 años, 362 (43.5%) entre 6 y 10 años, y 232 (27.9%) más de 10 años.

Además, 256 (30.7%) pacientes tuvieron también antecedente de consumo crónico de AINES por patología reumática. Ningún paciente reportó fracturas.

Ciento noventa y tres pacientes (23.2%) eran tratados también con clopidogrel, se encontró un caso con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica que presentó tromboembolia pulmonar asociado a trombosis venosa profunda de miembro pélvico, este paciente estaba en tratamiento con omeprazol 20 mg/día por diagnóstico de ERNE.

Respecto a los efectos adversos observados, 359 pacientes (43.1%) desarrollaron pólipos fúndicos hiperplásicos, no se registraron otras alteraciones sobre la mucosa gástrica asociadas al uso crónico de IBP.

Dentro de los síntomas adicionales que refirieron los pacientes, 586 pacientes (70.3%) presentaron malestar o distensión abdominal y meteorismo, 507 pacientes (60.9%) referían cuadros de diarrea intermitente, pero en ningún caso se documentó infección por *C. difficile*.

En el análisis de regresión logística no se encontró asociación entre estos efectos adversos y el sexo, el tipo de IBP empleado, la dosis, ni frecuencia de consumo del IBP, tampoco influyeron el tiempo en años tomando el IBP, ni el diagnóstico de base que motivó la prescripción del IBP.

Discusión

Padecimientos como ERGE, ERNE, GC y DF son causa frecuente de consumo crónico de IBP para el control de los síntomas. En la actualidad está indicado el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con IBP en pacientes con reflujo que presentan recurrencia de la sintomatología al descontinuar el tratamiento; así como, en aquellos que presentan complicaciones como esofagitis erosiva o esófago de Barrett. En aquellos que requieren tratamiento con IBP a largo plazo se recomienda administrarlos a la menor dosis posible, incluyendo opciones como el tratamiento a demanda o intermitente³⁶.

La DF se define de acuerdo con los criterios de Roma III como la presencia de síntomas originados en la región gastroduodenal, en ausencia de causa orgánica, sistémica o metabólica que los explique³⁷.

Un meta-análisis que incluyó 7 ensayos clínicos placebo-control evaluando IBP en el tratamiento de la DF, evaluó en total 3,725 pacientes, encontrando que los IBP fueron superiores al placebo con un número necesario a tratar de 14.6. En el análisis de subgrupos, se evidenció que este beneficio del tratamiento con IBP se confinó a aquellos con dispepsia tipo ulcerosa, no así en otros subgrupos³⁸.

En nuestra cohorte, la DF fue un trastorno más común en mujeres que en hombres, este dato concuerda con lo reportado por Chang FY, quien encontró que las mujeres presentan una prevalencia mayor de trastornos funcionales digestivos en comparación con los hombres³⁹.

En este estudio, el desarrollo de pólipos fúndicos hiperplásicos fue el efecto secundario más común en consumidores crónicos de IBP y su desarrollo fue independiente del tipo de IBP, la dosis y frecuencia de consumo, los años tomando IBP y el diagnóstico que motiva su prescripción. Jalving M también encontró que el consumo crónico de IBP se asoció con incremento en el riesgo de pólipos de glándulas fúndicas, entre los cuales encontró mayor proporción de áreas quísticas y mayor frecuencia de hiperplasia y protrusión de células parietales. A diferencia de nuestros hallazgos, este autor si encontró asociación entre el desarrollo de este tipo de pólipos y la duración en años de consumo de los IBP; así, el tratamiento a corto plazo (menor a un año) no representó riesgo para desarrollar pólipos de glándulas fúndicas ($RM=1.0$; $IC\ 95\% = 0.5-1.8$), el consumo de IBP a largo plazo si incrementó el riesgo de este tipo de pólipos y se evidenció mayor riesgo en consumidores de IBP de más de 5 años (uno a 4.9 años de empleo de IBP: $RM=2.2$; $IC\ 95\% = 1.3-3.8$; y 5 o más años de empleo del IBP: $RM=3.8$; $IC\ 95\% = 2.2-6.7$)⁴⁰.

Los IBP son seguros a largo plazo en pacientes sin otros factores de riesgo tales como *H. pylori*, metaplasia o atrofia

gástrica o gastrectomía. Por el contrario, en presencia de *H. pylori*, Graham DY demostró que en pacientes con gastritis corporal, desde la primer semana de tratamiento con IBP existe una marcada extensión de la inflamación en la mucosa gástrica corporal; así como incremento en los niveles de interleucina-1b e interleucina-8 en mucosa gástrica corporal. Por ello, es recomendable llevar a cabo la terapia de erradicación contra *H. pylori* en aquellos pacientes que reciben tratamiento antisecretor a largo plazo^{36,41}.

En esta cohorte encontramos elevada proporción de pacientes que reportaron meteorismo, distensión abdominal y diarrea intermitente. Esto podría explicarse debido a que no es infrecuente que ocurra sobreposición entre trastornos digestivos, tales como ERGE, DF y síndrome de intestino irritable (SII). Kaji M encontró una alta prevalencia de sobreposición entre estas condiciones, reportándose hasta en 46.9% de los pacientes con diagnóstico de ERGE, 47.6% de los pacientes con diagnóstico de DF y 34.4% de aquellos inicialmente diagnosticados con SII⁴². En nuestro estudio no se analizó esta posible sobreposición, particularmente con SII, lo que podría explicar la alta prevalencia de meteosismo, distensión y diarrea intermitente en estos pacientes.

En este estudio no encontramos asociación entre el consumo crónico de IBP y riesgo de fracturas. La acidez gástrica facilita la liberación de calcio ionizado a partir de sales de calcio insolubles, así la hipoclorhidria podría afectar la adecuada absorción de calcio. Los estudios que han encontrado relación entre osteoporosis o riesgo incrementado de fracturas y consumo crónico de IBP, han sido realizados en población con otros factores de riesgo tales como mujeres posmenopáusicas, adultos mayores, pacientes, comorbilidades¹.

Al respecto, Targownik LE llevó a cabo el estudio de casos y controles con el mayor tiempo de seguimiento a la fecha, en el cual casos con osteoporosis de cadera y vértebras lumbares fueron pareados 1:3 con controles con densidad ósea normal, el uso de IBP durante los últimos 5 años no representó riesgo de osteoporosis de cadera ($RM=0.84$; $IC\ 95\% = 0.55-1.34$), ni de vértebras lumbares ($RM=0.79$, $IC\ 95\% = 0.59-1.06$), concluyendo que la asociación entre IBP y fractura de cadera es debida a otros factores de riesgo independientes de osteoporosis⁴³.

Respecto a la asociación entre consumo crónico de IBP y riesgo de eventos adversos cardiovasculares, particularmente en quienes consumen concomitantemente antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel, que requiere activación por el CYP2C19, misma vía metabólica de los IBP (principalmente omeprazol, lansoprazol y esomeprazol), 2 meta-análisis recientes no han encontrado asociación entre el consumo crónico de IBP y riesgo de eventos cardiovasculares^{44,45}. En nuestra cohorte, es de destacar que el paciente que presentó evento de tromboembolia pulmonar padecía factores de riesgo tales como cardiopatía isquémica crónica y trombosis venosa profunda de miembro pélvico, ambos son por sí mismos factores de riesgo cardiovascular elevado. En el caso de este paciente no existe evidencia sustentable de que el IBP actuó de ninguna manera como factor de riesgo cardiovascular.

En conclusión, este trabajo encontró que los IBP parecen ser fármacos seguros a largo plazo en pacientes sin comorbilidades tales como gastritis atrófica, metaplasia intestinal, infección por *H. pylori* o antecedente de gastrectomía, y no hay evidencia de su relación con otras alteraciones sobre la

mucosa gástrica, salvo el desarrollo de pólipos benignos fúngicos hiperplásicos, los cuales no parecen tener relación con el tipo de IBP, la duración en años de consumo del IBP, la dosis y frecuencia de consumo del IBP, ni el diagnóstico de base que motiva la prescripción del IBP. Tampoco existe evidencia de asociación entre eventos cardiovasculares, ni riesgo de fracturas.

Es una limitación de nuestro estudio la ausencia de análisis de posible sobreposición entre trastornos gastrointestinales, particularmente SII, que podría explicar la elevada proporción de pacientes que reportaron síntomas tales como distensión, meteorismo y diarrea intermitente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

1. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.
2. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-668.
3. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:624-631.
4. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors - overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl. 6):1-10.
5. Havu H. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric acid secretion. *Digestion* 1986;35:42-55.
6. Larsson H, Carlsson E, Mattsson H, et al. Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology* 1986;90:391-399.
7. Ryberg B, Mattsson H, Carlsson E. Effects of omeprazole and ranitidine on gastric acid secretion, blood gastrin levels and [³H]-thymidine incorporation in the oxytic mucosa from dogs and rats. *Digestion* 1988;39:91-99.
8. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288-292.
9. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211-215.
10. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1110-1121.
11. Den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-497.
12. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83-98.
13. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-686.
14. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987;317:532-536.
15. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-781.
16. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
17. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
18. Sharma BK, Santana IA, Wood EC, et al. Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *Br Med J* 1984;289:717-719.
19. Verdu E, Viani F, Armstrong D, et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut* 1994;35:455-460.
20. Fried M, Siegrist H, Frei R, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994;35:23-26.
21. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996;39:54-59.
22. Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, et al. Effects of acid suppression on microbial flora of upper gut. *Dig Dis Sci* 1995;40:81S-95S.
23. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-245.
24. Shah S, Lewis A, Leopold D, et al. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM* 2000;93:175-181.
25. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
26. Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust* 1992;157:287-288.
27. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:298-301.
28. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341-1348.
29. Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. Pleiotropic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Biochem* 2008;42:191-196.
30. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006;55:1217-1221.
31. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, et al. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1163-1175.
32. Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. *Microsc Res Tech* 2000;48:357-366.
33. Fei-Yuan H, Yi-Wen T, Weng-Foung H, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31(9):2038-2047.
34. Abraham NS. Prescribing proton pump inhibitor and clopidogrel together: current state of recommendations. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:558-564.

35. Leontiadis GI, Yuan Y, Howden CW. The interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel and upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:637-656.
36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
37. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
38. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:172-185.
39. Chang FY, Chen PH, Wu TC, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:594-600.
40. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341-1348.
41. Graham DY, Opekun AR, Yamaoka Y, et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:193-200.
42. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on healthrelated quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-1156.
43. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
44. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012;57:1304-1013.
45. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:965-974.