



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ACTUALIZACIÓN EN INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Evidencias e incertidumbres del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones

Carlos Martín de Argila de Prados

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Inhibidor bomba de protones;
Úlcera;
Enfermedad por reflujo gastroesofágico;
Antiinflamatorios no esteroideos;
Dispepsia;
Helicobacter pylori

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más potentes y eficaces para el control de la secreción ácida gástrica y constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en todo el mundo. Estos fármacos han demostrado su eficacia y alta seguridad en la práctica clínica, y en la actualidad son el tratamiento de elección en la enfermedad ulcerosa péptica y la infección por *Helicobacter pylori*, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos y la dispepsia funcional. Sin embargo, a pesar del excelente perfil farmacológico de los IBP actuales, su rapidez de acción puede ser insuficiente en algunas enfermedades, no logran cubrir las 24 h del día de inhibición ácida y, de modo diferente según las distintas moléculas de IBP, presentan una variabilidad interindividual de eficacia antisecretora gástrica en función del polimorfismo genético de metabolización de la isoenzima CYP2C19 del CYP450. Es probable que nuevas generaciones de estos fármacos subsanen estas deficiencias.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Proton pump inhibitors,
PPI,
ulcer,
gastroesophageal reflux
disease,
nonsteroidal
antiinflammatory drug,
dyspepsia,
Helicobacter pylori

Evidence and uncertainties on the clinical use of proton pump inhibitors

Abstract

Proton pump inhibitors (PPI) are the most potent and effective drugs for the control of gastric acid secretion and constitute one of the most widely prescribed pharmacological groups worldwide. The safety and efficacy of PPI have been demonstrated in clinical practice and these drugs are currently the treatment of choice in peptic ulcer diseases, *Helicobacter pylori* infection, gastroesophageal reflux disease, nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and functional dyspepsia. However, despite the excellent pharmacological profile of current PPI, their rapidity of action may be insufficient in some diseases, 24-hour acid inhibition is not always achieved and - to a greater or lesser

Correo electrónico: cmartindeargil.hrc@salud.madrid.org

extent depending on the distinct molecules of the PPI - there is interindividual variability in gastric antisecretory efficacy, depending on genetic polymorphism of CYP2C19, which could affect individual metabolism of the distinct PPI. New generations of these drugs will probably eliminate these deficiencies.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) actúan en el último eslabón de la producción del ácido clorhídrico por el estómago, es decir, a nivel de la bomba de protones de las células parietales. Como consecuencia de ello, son los fármacos más potentes y eficaces para el control de la secreción ácida gástrica, y son muy eficaces en el control de los síntomas y de las lesiones del tracto gastrointestinal superior en las que la producción del ácido desempeña un papel etiológico determinante.

Esta eficacia alta hace que su empleo se haya extendido de modo muy importante en todo el mundo. Concretamente, en nuestro país, los últimos datos del consumo de estos fármacos publicados, y referidos al año 2008, muestran que el grupo farmacológico en el que están incluidos todos los IBP (denominado AO2BC) ha representado el 5% del total de todos los fármacos consumidos ese año, lo cual supuso cerca de 60 millones de envases vendidos y un gasto cercano a los 650 millones de euros¹.

Cuatro enfermedades digestivas son las que primordialmente se han beneficiado de la eficacia clínica de estos fármacos: la enfermedad ulcerosa péptica y la infección por *H. pylori*, las gastropatías por antiinflamatorios no esteroides (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS), la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Enfermedad ulcerosa péptica, *Helicobacter pylori* e inhibidores de la bomba de protones

Sin lugar a duda, la enfermedad ulcerosa péptica asociada a la infección por *H. pylori* ha sido una de las patologías en las que la contribución de los IBP en su manejo y curación ha sido determinante.

Como es bien sabido, dos son los ingredientes farmacológicos esenciales en el tratamiento de la infección por *H. pylori*: los agentes antibacterianos y los IBP. Se sabe que los IBP poseen un mecanismo de acción directo sobre *H. pylori*, consistente en reducir la motilidad del microorganismo, reducir su capacidad de adherencia a las células epiteliales gástricas y reducir la actividad bacteriana mediante la unión a la ATPasa de membrana. Todo ello hace a *H. pylori* más susceptible a la exposición y a la acción lesiva del ácido gástrico. Los IBP de última generación (rabeprazol y esomeprazol) parecen ser más eficaces en estos mecanismos directos frente a *H. pylori*^{2,3}. Pero junto a esta acción directa, los IBP actúan de un modo indirecto sobre *H. pylori* favoreciendo la acción de los fármacos antibacterianos mediante: el aumento su concentración intragástrica al disminuir la secreción ácida y reducir el vaciamiento del estómago, facilitar el sobrecrecimiento bacteriano intragástrico al incrementar el pH y así la competitividad de otras bacterias

con *H. pylori*. Pero además, de modo indirecto, también la disminución del pH intragástrico hace que la acción de las inmunoglobulinas, neutrófilos y otros mecanismos protectores del huésped frente a *H. pylori* sean más eficaces y duraderos al reducir su inactivación y destrucción por el ácido clorhídrico.

La triple terapia clásica que incluye un IBP, claritromicina y amoxicilina constituye actualmente la terapia inicial de elección en el tratamiento de la infección por *H. pylori*^{4,5}. Sin embargo, en los últimos años estamos observando como su eficacia en varios países de nuestro entorno y de otras áreas geográficas del mundo está descendiendo por debajo del 80%, valor que se considera como límite inferior para considerar como válido a un tratamiento erradicador de esta infección⁶. Concretamente en nuestro país, entre los años 1998 y 2005, se ha observado cómo esta terapia ha perdido un 10% de eficacia; la tasa de erradicación actual se sitúa en un 77%, por debajo de ese límite inferior válido del 80%^{7,8}.

Desde el campo de acción de los IBP, se pueden ofrecer tres estrategias terapéuticas para tratar de recuperar eficacia erradicadora con la triple terapia clásica inicial. Una sería el empleo de IBP más potentes de última generación. Sin embargo, en este sentido, tres importantes metaanálisis han dejado claro que los distintos IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son igualmente eficaces cuando se emplean en la triple terapia clásica⁹⁻¹¹. Otra opción sería incrementar las dosis habituales de IBP que se utilizan, siguiendo las guías de consenso en la terapia triple clásica, y emplear dosis dobles. Esta práctica clínica se ha recogido recientemente en un metaanálisis que incluye 6 estudios aleatorizados con más de 1.700 pacientes y, efectivamente, muestra un incremento en la tasa erradicadora en comparación con las dosis estándar; nuevamente se logran cifras de erradicación por encima del 80%¹². Por último, otra opción terapéutica sería prolongar la duración del tratamiento más allá de los 7 días, que es lo recomendado por las guías de consenso en la actualidad^{4,5}. Esta maniobra también se ha mostrado eficaz para incrementar las tasas erradicadoras de la triple terapia clásica, si bien su eficacia es más evidente y estadísticamente significativa en los pacientes infectados por *H. pylori* que no son ulcerosos⁸.

Otro aspecto de gran controversia y actualidad es en qué medida el polimorfismo genético de la metabolización de los IBP mediante la isoenzima CYP2C19 del CYP450 puede influir en la eficacia erradicadora de la triple terapia clásica. Un reciente metaanálisis, que recoge 20 estudios y cerca de 3.500 pacientes tratados con esta terapia, muestra que las tasas de erradicación son más altas en los pacientes metabolizadores lentos de *H. pylori*, frente a las observadas en sujetos metabolizadores intermedios y rápidos¹³. Además, parece que no todos los IBP se comportarían igual

en este sentido; así, rabeprazol parece ser independiente de la influencia del polimorfismo genético de metabolización en su eficacia erradicadora, probablemente debido a su vía de metabolización alternativa no enzimática y accesoria al CYP450.

Gastroprotección e inhibidores de la bomba de protones

Otra entidad clínica en la que, sin duda, los IBP se han mostrado muy eficaces es en la curación y la protección de las lesiones provocadas por los AINE y AAS en el tracto digestivo superior. En este sentido, diversos metaanálisis han mostrado la mayor eficacia de los IBP frente a sus “fármacos adversarios” en el control de la secreción ácida gástrica (anti-H₂ y misoprostol) para prevenir la aparición de lesiones gástricas y duodenales en pacientes que toman AINE¹⁴. Sin embargo, las evidencias disponibles en cuanto a la eficacia de los IBP en la prevención las lesiones en pacientes antiagregados tratados con AAS son menores. Pero ensayos clínicos de calidad han mostrado con claridad que la administración de un IBP a los pacientes que toman AAS protege de manera eficaz frente a la aparición de úlceras gastroduodenales¹⁵. De igual manera, en pacientes doblemente antiagregados (AAS y clopidogrel) el empleo de IBP protege de un modo más eficaz que cuando se emplea un anti-H₂ o no se añade ningún medicamento a la antiagregación¹⁶.

De todos modos, la gastroprotección con IBP en pacientes que toman AINE o AAS no protege completamente y un porcentaje no desdeñable de pacientes adecuadamente “protegidos” puede presentar complicaciones graves gastrointestinales asociadas a estos fármacos¹⁷. Es posible que se escapen del mecanismo de acción de los IBP otras acciones lesivas de los AINE o que el grado de adhesión al tratamiento con IBP cuando se toma AINE o AAS de modo prolongado decrezca con el tiempo y de ese modo disminuya su eficacia gastroprotectora.

Dispepsia funcional e inhibidores de la bomba de protones

En la dispepsia funcional también es frecuente el empleo de IBP. Sabemos que la dispepsia funcional es una entidad clínica que comparte muchas características de otros trastornos funcionales digestivos (síndrome del intestino irritable, trastornos motores, etc.), lo que la hace heterogénea desde el punto de vista de la clínica y en la que es difícil valorar correctamente la eficacia de los tratamientos ensayados en ella¹⁷.

Un reciente metaanálisis publicado en 2006 muestra que los IBP son fármacos eficaces en el control de los síntomas de la dispepsia funcional. Además, un subanálisis de este estudio ofrece datos favorables y superiores de los IBP frente a los anti-H₂ en el control de la sintomatología¹⁹.

Pero, como se comentaba anteriormente, el solapamiento de esta enfermedad con otras entidades clínicas, en especial la ERGE, hace que se deba analizar con cierta cautela la eficacia clínica de los IBP en esos pacientes²⁰. Si bien es cierto que los nuevos criterios de Roma III claramente desligan los síntomas de reflujo gastroesofágico de la definición de la dis-

pepsia funcional¹⁸, estudios ya clásicos, en los que se incluía a pacientes con dispepsia funcional con sintomatología de reflujo gastroesofágico y de enfermedad ulcerosa péptica, mostraban claramente que los pacientes que realmente mejoraban al tratarlos con IBP eran únicamente los subtipos que incluían a esos pacientes, es decir, pacientes con dispepsia funcional tipo ERGE y la tipo ulceroso²¹.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico e inhibidores de la bomba de protones

Sin lugar a dudas, la ERGE es la enfermedad en la que los pacientes (también los médicos) se han beneficiado más del tratamiento con los IBP. Hoy es bien conocido que el 70% de los pacientes con ERGE presentan la denominada ERGE no erosiva, es decir, presentan la sintomatología provocada por el reflujo gastroesofágico sin asociarse a lesiones esofágicas. Concretamente en la ERGE no erosiva, distintos metaanálisis han mostrado que los IBP son más eficaces que los anti-H₂ para el control de los síntomas de esta enfermedad. El clásico metanálisis de Chiba et al²² muestra que los IBP controlan la sintomatología a las 8 semanas de tratamiento en un 77%, frente al 48% logrado por los anti-H₂ ($p < 0,05$).

También distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que los distintos IBP muestran igual eficacia en el control de la sintomatología de la ERGE. Sin embargo, los IBP de última generación (rabeprazol y esomeprazol) controlan los síntomas más rápidamente que sus predecesores^{23,24}.

Un problema clínico diferente es el grupo del 30% de los pacientes con ERGE en los que, además de tener los síntomas de la enfermedad, presentan lesiones esofágicas (esofagitis) de mayor o menor intensidad provocadas por el reflujo ácido gástrico hacia el esófago, es decir, la denominada ERGE erosiva. Hoy está bien establecido que en estos pacientes, para la curación de las lesiones esofágicas, no sólo es necesario emplear un fármaco antisecretor, sino que éste sea potente y logre que el pH intragástrico se sitúe por encima de 4 y, además, que esta inhibición ácida gástrica sea prolongada en el tiempo, durante al menos 16-18 h²⁵. Estas características son exclusivas de los IBP; ningún otro fármaco disponible actualmente en el mercado logra estos estándares de antisecreción gástrica. En este sentido, el metaanálisis de Chiba et al²² muestra también que los IBP son mucho más eficaces que los anti-H₂ en la curación de las lesiones esofágicas de la ERGE-erosiva (el 80 frente al 50%), y además la cicatrización es más temprana. Ahora bien, así como en el control de la sintomatología de la ERGE los distintos IBP parecen ser similares en cuanto a la eficacia, en la curación de las lesiones esofágicas —como demuestran metaanálisis y revisiones sistemáticas— son los IBP de última generación (concretamente el esomeprazol) los más eficaces^{26,27}. Esta eficacia es, si cabe, mayor en las esofagitis más graves (grado C y D de la clasificación endoscópica de Los Ángeles). Sin embargo, a pesar de esta alta eficacia, llama la atención que en un número no despreciable de pacientes con ERGE erosiva estos medicamentos no logran cicatrizar las lesiones esofágicas a las 4 y 8 semanas de tratamiento, lo cual ocurre incluso en los grados de esofagitis más leves (grado A y B de la clasificación

endoscópica de Los Ángeles)²⁷. Probablemente, al igual que se comentaba en la gastroprotección con IBP en pacientes que toman AINE, la pérdida de adhesión al tratamiento prolongado con IBP pueda desempeñar un papel en la no completa efectividad de estos fármacos en la cicatriz de las lesiones esofágicas.

Otro tema de controversia e interés es la débil eficacia de los IBP en el control rápido de la sintomatología en los pacientes con ERGE. Yuan et al²⁸ muestran en un metaanálisis que al primer día de tratamiento con IBP sólo un 32% de los pacientes refieren sentirse libres de síntomas, al segundo día lo están un 46% y al tercer día tan sólo un 54% no presentan sintomatología. Además, es interesante conocer que, al igual que ocurría en el tratamiento erradicador de *H. pylori*, la eficacia de los IBP en la ERGE depende del polimorfismo genético en la metabolización de los IBP; a igualdad de dosis del fármaco, se obtiene un mayor control de los síntomas de ERGE en los pacientes metabolizadores lentos²⁹.

La obesidad también puede condicionar la eficacia clínica de los IBP en la ERGE. Estudios recientes muestran que la efectividad de los IBP en la ERGE, tanto en el control de la sintomatología como en la curación de las lesiones erosivas esofágicas, es inversamente proporcional al índice de masa corporal. Dicho de otro modo, en personas obesas los IBP controlan peor y de un modo más lento los síntomas de ERGE y la curación de la esofagitis^{30,31}.

¿La infección por *Helicobacter pylori* potencia el efecto antisecretor de los inhibidores de la bomba de protones?

Un interrogante tremadamente interesante de los IBP es en qué medida la infección por *H. pylori* en una persona que toma estos fármacos de modo prolongado incrementa su efectividad farmacológica.

Un estudio, ya clásico, en este sentido muestra que en pacientes infectados por *H. pylori* y que precisaban tomar IBP de forma prolongada, la efectividad de este fármaco (medida en la capacidad de incrementar el pH intragástrico en las 24 h de tratamiento) disminuía de forma paulatina y progresiva tras haber erradicado de forma eficaz la infección de esta bacteria³².

No se conoce con certeza cuál o cuáles son los mecanismos que explicarían el incremento del efecto antisecretor ácido gástrico de los IBP en las personas infectadas por *H. pylori*. Se han postulado dos teorías para explicarlo, que podrían ser complementarias. Por un lado, se describe la teoría de la gastritis, en la que, en un paciente infectado por *H. pylori* al que se le administra un IBP de modo prolongado, la inhibición potente de la producción de ácido clorhídrico provocaría que el microorganismo pasase de estar acantonado casi exclusivamente en el antró gástrico a colonizar toda la cavidad gástrica, extendiendo de ese modo la gastritis. Esta más extensa inflamación gástrica provocaría una mayor liberación de gastrina y de enzimas proinflamatorias, que activarían un mayor número de bombas de protones de las células parietales, incrementando la efectividad del IBP. Por otro lado, se postula la teoría del amonio basada en la mayor concentración intragástrica de este

compuesto al aumentar la carga bacteriana intragástrica de *H. pylori* al extenderse la gastritis por la acción del IBP. Esta teoría sería complementaria de la anterior, ya que se tampona de un modo más eficaz el ácido del estómago³³.

Hay estudios que muestran una traducción a la clínica de estos efectos. Así, en la ERGE, distintos estudios muestran que la efectividad de los IBP en el control de la sintomatología y en la curación de la esofagitis es mayor en las personas infectadas por *H. pylori* que en las no infectadas³⁴, aunque no todos los estudios muestran estos mismos hallazgos³⁵.

En la gastroprotección frente a AINE también parece que estar infectado por *H. pylori* incrementa la efectividad y la rapidez de los IBP en la cicatrización de las lesiones ulcerosas provocadas por esos fármacos³⁶. También parece que la infección hace más eficaces a los IBP en la prevención primaria frente a los AINE³⁷. Sin embargo, esto no se ha comprobado en la prevención secundaria de las lesiones provocadas por los AINE³⁶.

¿En qué momento es más favorable la toma de los inhibidores de la bomba de portones?

Es un tema, más que controvertido, poco estudiado. Aunque existe poca evidencia científica acumulada, los estudios muestran que los IBP son más eficaces en el control de la inhibición de la secreción ácida gástrica si se administran inmediatamente antes o junto con las comidas³⁸. Probablemente ello se deba a que la ingesta alimentaria provoca la activación de un mayor número de bombas de protones y hace más eficaz al metabolito activo del IBP en su inhibición de la producción de ácido clorhídrico.

También hay estudios que observan que los IBP son más eficaces si se toman por la mañana en vez de a últimas horas del día³⁹.

También está descrito que si se divide la dosis total de IBP que se administra al paciente en 2 tomas de mitad de dosis separadas por 12 h, se logra mantener durante más horas en el día un elevado pH intragástrico⁴⁰. Esta pauta farmacológica prolonga la vida media plasmática del fármaco.

Conclusión

De todo lo expuesto se deduce que los IBP son fármacos muy eficaces para el tratamiento agudo, el control y la preventión de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida del estómago. Sin embargo, a pesar de su magnífico perfil farmacológico, las generaciones actuales disponibles de estos fármacos presentan ciertas limitaciones con repercusión en la clínica: su rapidez de acción es pobre, pues precisan entre 3 y 5 días para alcanzar el efecto máximo de inhibición de la secreción ácida gástrica; no logran cubrir las 24 h de inhibición ácida con una única toma diaria y, aunque de modo diferente según los distintos IBP, existe una variabilidad interindividual en la respuesta clínica a estos fármacos, originada en gran medida por la diferente metabolización de estos fármacos como consecuencia del polimorfismo genético de metabolización hepática a través de la isoenzima CYP2C19 del CYP450.

Todas estas limitaciones, de forma muy probable, serán subsanadas con las nuevas y distintas generaciones de IPB que ya se están desarrollando⁴¹ y que estarán en breve disponibles para mejorar el, ya excelente, perfil de los IPB disponibles en la actualidad.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Carlos Martín de Argila declara tener los siguientes conflictos de intereses: consultor de AstraZeneca y Janssen Cilag, ha realizado ponencias para AstraZeneca y Janssen Cilag.

Bibliografía

1. Información Terapéutica SNS. 2009;33:120-1.
2. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, Goshi S, Kojio S, Iwakura N, et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3069-73.
3. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull*. 1995;18:1053-6.
4. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J; Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. [Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
6. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2007;12:275-8.
7. Comet R, Calvet X, Navarro M, García N, Sanfelix I. Seven-day omeprazole, clarithromycin, and amoxicillin for the therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:81-3.
8. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP; Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1696-701.
9. Gisbert JP, Khorrami S, Calvét X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:89-99.
10. Gisbert JP, Khorrami S, Calvét X, Pajares JM. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:751-64.
11. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:253-9.
12. Villoria A, Garcia P, Calvét X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-77.
13. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13:532-41.
14. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *Br Med J*. 2004;329:948.
15. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Van Zanten SV, Van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2465-73.
16. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77:173-7.
17. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104-10.
18. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-90.
19. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001960.
20. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2290-9.
21. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1055-65.
22. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112:1798-810.
23. Holtmann G, Bytzer P, Metz M, Loeffler V, Blum AL. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:479-85.
24. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:656-65.
25. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992; 51 Suppl 1:59-67.
26. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1452-8.
27. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis—a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:743-50.
28. Yuan Y, Wang Ch, Yuan YH, Hunt RH. The proportion of patients who are free of reflux symptoms during the initial days of treatment with proton pump inhibitors (IPB) in GERD trials: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134 Supl 1:A-174 (DDW 2008).
29. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:693-8.
30. Sheu BS, Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Kao AW. The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2387-94.
31. Sheu BS, Chang WL, Cheng HC, Kao AW, Lu CC. Body mass index can determine the healing of reflux esophagitis with Los Angeles Grades C and D by esomeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2209-14.
32. Verdú EF, Armstrong D, Idström JP, Labenz J, Stolte M, Börsch G, et al. Intragastric pH during treatment with omeprazole: role of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:1151-6.

33. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Börsch G, Idström JP, Verdú E, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol. 1997;92:576-81.
34. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. Gastroenterology. 1999;117:11-6.
35. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastoesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 1999;94:884-7.
36. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet. 1998;352:1016-21.
37. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med. 1998;338:727-34.
38. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1267-72.
39. Chiverton SG, Howden CW, Burget DW, Hunt RH. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6:103-11.
40. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1105-10.
41. Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. Pharmacol Ther. 2005;108:294-307.