

Consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal

Chronic consumption of proton pump inhibitors (PPI) and development of gastric corporal mucous layer atrophy

Julián David Martínez M, MD,¹ Sandra Consuelo Henao R. MD.²

RESUMEN

El consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el manejo de diversas enfermedades, en gran número de pacientes en todo el mundo, ha generado informes controversiales, que asocian esta práctica con el desarrollo de cambios atróficos de la mucosa gástrica y sus potenciales consecuencias.

Se desarrolló un estudio de casos y controles con 311 pacientes remitidos al Endocentro Ltda., 156 de ellos informaron consumo crónico de IBP por más de 3 años (promedio de 5,1 años), el grupo control constituido por 155 personas que negaron el consumo de medicamentos que inhiban la secreción gástrica hasta dos años previos al estudio.

El análisis estadístico no mostró aumento del riesgo de desarrollar atrofia gástrica corporal en los consumidores de IBP (OR= 0,99 95% IC -0,01-1,99, $p < 0,79$), sin embargo, se observó aumento del riesgo de atrofia de la mucosa corporal en los consumidores crónicos de IBP e infectados por *Helicobacter pylori* (OR= 1,13 95% IC 0,12-2,14, $p < 0,0001$).

Palabras clave

Secreción gástrica, omeprazol, atrofia, *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

The chronic consumption of proton pump inhibitors (PPI), used for managing diverse diseases for a great number of patients around the world, has generated controversial reports, associating this practice with the development of atrophy changes of the gastric mucous layer and the potential consequences of these changes.

A study of cases and controls was done involving 311 patients sent to the Endocentro Ltda., where 156 of them reported chronic consumption of PPI for more than 3 years, for an average of 5.1 years, and the rest or control group was made up of 155 people that denied having consumed medication that inhibited gastric secretion up to two years previous to the study.

The statistical analysis did not show increase of risk in the development of gastric corporal mucous layer atrophy in consumers of PPI (OR= 0.99 95% IC -0.01-1.99 $p < 0.79$). However, it showed an increase in the risk of atrophy of the gastric corporal mucous layer in PPI chronic consumers (OR= 1.13 95% IC 0.12-2.14, $p < 0.0001$) and infected by *Helicobacter pylori*.

KEY WORDS

Gastric secretion, omeprazole, atrophy, *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción hace más de quince años, el uso clínico de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha incrementado notoriamente. Las razones de esta situación son el aumento de pacientes con enfermedad por reflujo

gastroesofágico y la necesidad de gastroprotección en consumidores crónicos de aspirina o de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (1).

La mayoría de los pacientes usa los IBP por corto tiempo, sin embargo, se calcula que una tercera parte de ellos continúa su consumo por más de dos años (2).

¹ 1 MD. Profesor Asociado, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina; Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Centro Médico Endocentro Ltda. Bogotá, Colombia.

² Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC. Colombia. Fecha recibido: 02-10-07 / Fecha aceptado: 01-11-07

La inhibición sostenida de la secreción ácida gástrica ocasiona hipergastrinemia en la totalidad de los pacientes, en un subgrupo de éstos los niveles de gastrina son muy altos (de 400 a 4000 ng/l) y presentan una alta prevalencia de gastritis atrófica corporal (1).

La gastritis crónica atrófica (GCA) está presente en el 80% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico y su prevalencia es alta en las poblaciones con mayor riesgo de cáncer gástrico (3).

En Colombia se determinó su presencia en el 6% de las biopsias gástricas corporales de un estudio con 315 pacientes y que el riesgo de padecerla aumenta con la edad, se encontró un OR de 3,33 (IC95% de 3,03-3,63) para los mayores de 65 años (4). Aproximadamente el 10% de las personas con GCA desarrollarán un adenocarcinoma gástrico en los siguientes quince años al diagnóstico (5).

La metaplasia intestinal (MI) es el resultado de la adaptación de las células gástricas a un ambiente adverso y se considera como el primer cambio histológico que se relaciona con mayor riesgo de padecer un cáncer y por esto se considera una condición preneoplásica (3, 6). Se ha calculado un riesgo relativo de la progresión de la MI hasta un adenocarcinoma gástrico es de 6,4 (95% IC 2,6-16,1) (7).

Desde la década pasada varios autores han informado un aumento anual de la prevalencia de la gastritis atrófica multifocal en pacientes consumidores crónicos (entre 1 y 5 años) de IBP entre el 3,8% y el 8% (8, 9).

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico en Colombia es alto, se estima que anualmente se presentan 6.000 casos nuevos y que el riesgo acumulado para los hombres de padecerlo es de 4,5% (RA 0-74) (3).

El consumo de IBP en el país, ya sea prescrito o por automedicación también es alto; por esta razón se realizó este trabajo para determinar si el consumo crónico de IBP aumenta el riesgo de desarrollar atrófica gástrica corporal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en una población de pacientes adultos remitidos al Centro

Médico Endocentro Ltda de Bogotá D.C., con sintomatología digestiva alta para la realización de esofagogastroduodenoscopia y biopsias, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006. Se identificaron aquellos pacientes que en su biopsia presentaban cambios de gastritis atrófica corporal y se asignaron los controles teniendo en cuenta pacientes con igual sintomatología, género y edad. Para ambos grupos se indagó sobre el consumo de IBP por un período no menor de 3 años.

Se incluyeron pacientes mayores de edad que aceptaron participar de manera voluntaria, que no hubiesen recibido, por cualquier causa, tratamientos con antibióticos en un tiempo previo de un año, ni tratamientos contra el *Helicobacter pylori*; para el grupo de estudio se eligieron pacientes que tomaran IBP de manera diaria por más de 3 años y para el grupo control, pacientes que no hubiesen tomado de manera continua inhibidores de bomba de protones, inhibidores de receptores histaminérgicos H₂, en los últimos 24 meses.

Se excluyeron menores de edad, con cirugías gástricas previas, con cáncer, con inmunosupresión de cualquier origen, que estuviesen recibiendo antibacterianos o antibióticos por cualquier motivo o los hubiesen recibido en el año precedente.

Se tomaron 4 biopsias endoscópicas del cuerpo gástrico, las cuales fueron interpretadas de acuerdo al sistema Sydney (10).

El análisis estadístico de las poblaciones independientes, para las variables continuas la p se calculó comparando los valores de medias mediante la prueba de *t* (student), $p < 0,05$ se consideró significativa; como medida de asociación entre variables se calculó el odds ratio (OR) según la fórmula $(a/b)/(c/d) = ad/bc$ (OR=1 no indica asociación) y los intervalos de confianza (IC del 95% OR) según la fórmula $OR \pm 1,96ESOR$.

RESULTADOS

Se enrolaron 311 pacientes (208 mujeres y 103 hombres), divididos en dos grupos: el grupo con

consumo de IBP estuvo formado por 156 personas, 105 (67,3%) mujeres y 51 (32,7%) hombres, con promedio de edad de 49,7 años y un rango de edad de 25 a 87 años. El tiempo promedio de uso de IBP fue de 5,1 años con un rango de 3 a 15 años.

La causa más frecuente del uso de los IBP fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 53,8%, seguida por la dispepsia en el 46,2%. Los IBP de mayor consumo fueron el omeprazol a una dosis de 20 mg/día con el 98% de los casos y el lanzoprazol a dosis de 30 mg/día en el 2% de los casos.

El grupo control estuvo constituido por 155 pacientes, 103 (66,4%) mujeres y 52 (33,6%) hombres, con edad promedio de 49,5 años y un rango de edad de 21 a 86 años. El análisis estadístico no mostró diferencias de edad significativas estadísticamente entre los dos grupos ($p < 0,883$).

La tabla número 1 muestra los hallazgos histológicos encontrados en los dos grupos del estudio.

La tabla número 2 muestra los cambios de atrofia para ambos grupos, el OR encontrado fue de 0,99 (95% IC -0,01-1,99, $p < 0,79$), que no mostró asociación entre el consumo de omeprazol de manera continua por más de tres años y la presencia de atrofia de la mucosa corporal.

La tabla 3 muestra la presencia de atrofia mucosa en pacientes con y sin infección por *H. pylori* y con consumo de IBP por más de 3 años. El OR estimado fue de 1,13 (95% IC 0,12-2,14, $p < 0,0001$), que muestra un aumento leve del riesgo de desarrollar atrofia gástrica corporal si se esta infectado por *H. pylori* y se consume IBP de manera crónica.

Tabla 1. Los hallazgos histológicos de los dos grupos estudiados.

	Consumo IBP	Control	Total
Edad promedio en años	49,76	49,52	
Gastritis superficial	146	145	291
Gastritis atrófica	8	8	16
<i>H. pylori</i> positivo	108	102	210
Gastropatía química	0	2	2
Normal	2	0	2
Total	156	155	311

Tabla 2. Relación entre el consumo de IBP y el desarrollo de atrofia gástrica corporal.

Exposición	Atrofia	No atrofia	Total
IBP+ <i>H. pylori</i>	8	8	16
No IBP	91	103	194
Total	99	111	210

OR = 0,99 (95% IC -0,01-1,99, $p < 0,79$)

Tabla 3. Relación entre consumo de IBP, infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de atrofia gástrica corporal.

Exposición	Atrofia	No atrofia	Total
IBP	8	146	154
Controles	8	145	153
Total	16	291	307

OR= 1,13 (95% IC 0,12-2,14, $p < 0,0001$).

COMENTARIOS

En la mayoría de las personas la supresión crónica de la secreción ácida gástrica secundaria al consumo de IBP produce una hipergastrinemia de rango moderado (< 400 ng/l), sin embargo, en un subgrupo de ellos los niveles de gastrina son muy altos (entre 400 y 4000 ng/l); y estos niveles retornan a la normalidad al suspender la medicación. En este último grupo se ha observado mayores tasas de infección por *Helicobacter pylori* y también una mayor prevalencia de gastritis crónica atrófica corporal (1).

Los IBP desencadenan una hipergastrinemia sostenida. En las ratas, la hipergastrinemia continua ocasiona una hiperplasia de las células enterocromafines la cual podría llevar al desarrollo de tumores carcinoides (11, 12). En el 30% de los usuarios de los IBP de manera crónica, también se ha observado hiperplasia de células enterocromafines, pero no se ha informado la presencia de displasia o el desarrollo de tumores carcinoides (1, 13).

La hipergastrinemia ocasionada por el uso de los IBP, se ha asociado al desarrollo de pólipos fúndicos que están formados por quistes de glándulas del epitelio gástrico. Los cambios de displasia y de neoplasia de estos pólipos son raros y han sido reportados en pocos casos (14).

En la última década se han publicado estudios en los cuales se informa el desarrollo de gastritis atrófica en los consumidores crónicos de IBP (9, 15). Kuipers y cols observaron que pacientes con reflujo gastroesofágico y sin infección por *H. pylori*, independientemente que fuesen tratados con omeprazol o con fundoplicaturas quirúrgicas presentaban bajas incidencias de atrofia gástrica. En contraste, los pacientes infectados por *H. pylori* y que recibieron omeprazol de manera prolongada desarrollaban cambios significativos de gastritis atrófica en una proporción de 1 de cada 3 personas tratadas y en un tiempo promedio de 5 años (16). Estudios posteriores reforzaron estos hallazgos e hicieron poner en duda la seguridad a largo plazo de los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (17-20).

También se han publicado varios estudios en los cuales no se han observado de manera significativa los cambios inflamatorios y/o atróficos en el cuerpo gástrico en paciente con reflujo gastroesofágico y sometidos a tratamientos prolongados (entre 1 a 5 años), con diferentes IBP como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol (21-25).

Las diferencias observadas pudiesen ser secundarias a los tamaños de las muestras de pacientes, al tiempo de seguimiento y a variaciones del diagnóstico histológico de la inflamación y de la atrofia.

Estudios acerca de la cinética de la inflamación gástrica muestran que ésta se presenta inmediatamente al inicio del consumo de los IBP y que sería secundaria al aumento, en la mucosa corporal de la densidad de linfocitos polimorfonucleares y en la producción de citoquinas proinflamatorias como las interleucinas 1-beta e interleucina 8 y que los cambios de atrofia se desarrollan años después (26, 27).

En pacientes con gastritis atrófica corporal asociada al *H. pylori*, se ha observado la presencia de autoanticuerpos anticanaliculares, lo que puede sugerir un origen inmunológico de la inflamación y de la posterior atrofia mucosa. Sin embargo, un estudio realizado en Holanda con 50 pacientes con reflujo gastroesofágico (34 de ellos infectados por *H. pylori*) y que recibieron entre 20 y 40mg/día de omeprazol durante 3 a 14 años, no mostró aumento significativo en la autoinmunidad gástrica (28, 29).

Con la presencia de atrofia corporal se ha observado una notoria disminución en los niveles séricos de vitamina B12 y un gran aumento de los niveles circulantes de gástrica, (en los paciente sometidos a terapia continua con IBP), sin embargo no se considera necesaria la medición regular de estos parámetros en personas usuarias crónicas de estos medicamentos (1, 11, 17). El presente estudio se ha realizado con 311 personas, número considerable y significativo de pacientes de los cuales el 50% consumía omeprazol durante 5 años en promedio.

Los resultados encontrados de las prevalencias para la gastritis superficial (94%), gastritis crónica atrófica (4,8%) y metaplasia intestinal (2,8%), son similares a los informados previamente en Colombia (4).

La mucosa gástrica corporal de características normales se encontró en muy baja proporción (0,6% de los casos), hallazgo que podría reforzar la hipótesis que dice que “la inflamación es el estado natural del estómago”.

La presencia del *H. pylori* se determinó en el 69% de los casos y esta cifra también es consistente con cifras informadas previamente en el país (4, 30).

Cerca del 54% de los consumidores de omeprazol lo hacía por síntomas de reflujo gastroesofágico, y esto también concuerda con informes internacionales que señalan a esta enfermedad como la principal causa del uso prolongado o crónico (por más de 4 meses) de los IBP (31). Pero llama la atención que el 46% restante de los usuarios de estos fármacos lo hacía por dispepsia, que podrían beneficiarse del consumo de otras sustancias como los antiácidos, sucralfato, con menos efectos secundarios locales y sistémicos como los ya referidos a los IBP.

El tiempo de consumo de los IBP en este estudio fluctuó entre los 3 y los 14 años, con promedio de 5,1 años, tiempo suficiente para que se presentara un aumento significativo de cambios atróficos en la mucosa gástrica corporal, según los estudios referenciados anteriormente, situación que no se observó en nuestros pacientes, pues se encontró un OR de 0,99 (95% IC -0,01-1,99, $p < 0,79$) hallazgo concordante

con varios estudios realizados en todo el mundo, en los cuales no se determinaron alteraciones morfológicas de la mucosa oxíntica en pacientes que consumieron omeprazol por más de 7 años (21-25).

Sin embargo, cuando el consumo crónico de IBP se presenta en personas con infección por *H. pylori*, se observó un aumento del riesgo de desarrollar cambios atróficos corporales.

Nuestro estudio encontró un OR de 1,13 (95% IC 0,12-2,14, $p < 0,0001$); hallazgo similar a otros publicados anteriormente por otros autores, que han informado incidencias del 3,3% de atrofia gástrica en pacientes con infección por *H. pylori*, cifra que aumenta considerablemente en los consumidores de inhibidores de la secreción ácida, ya sea inhibidores de los receptores histaminérgicos o de la bomba de protones (18, 19, 31, 32).

El riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas en personas consumidoras de IBP e infectadas por *H. pylori* se podría incrementar por la proliferación bacteriana en la cavidad gástrica con el desarrollo de N-nitrosaminas, sustancias de conocido poder oncogénico y por la observación constante del desplazamiento de la inflamación del antro hacia el cuerpo gástrico y el posterior desarrollo de atrofia mucosa, situación potenciada por la supresión de la secreción ácida de manera crónica obtenida por los IBP.

En resumen, en el presente estudio, con un grupo de pacientes colombianos consumidores crónicos de IBP y con infección concomitante con *Helicobacter pylori* se observó un aumento discreto del riesgo de padecer atrofia de la mucosa gástrica corporal.

La atrofia gástrica y la infección por *H. pylori* son dos condiciones con potencial oncogénico, de ser necesario la inhibición de la secreción ácida de manera crónica; se deberá considerar la erradicación previa del *H. pylori*.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Henry Oliveros R. (Hospital Militar Central, Bogotá, DC.) por su ayuda invaluable en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217-1221.
2. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006.
3. Albis R, Beltran O, Moros M, Juliao F. Epidemiología. Primer Consenso colombiano de cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol* 2003; 18(3): 9-20.
4. Martínez JD, Henao SC, Granados C. La gastritis crónica atrófica y la edad. *Rev Col Gastroenterol* 2007; 22: 17-22.
5. Siurala M, Isokosky M, Varis M, et al. Prevalence gastritis in rural population. *Scand J Gastroenterol* 1968; 3: 211-216.
6. Berman JJ, Henson DE. Classifying the precancers: A metadata approach. *BMC medical informatics and Decision Making* 2003; 3: 8-14.
7. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
8. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JBMJ, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
9. Kuipers EJ, Lee A., Klinkenberg-Knol EC., Meuwissen SGM. The development of atrophic gastritis-*Helicobacter pylori* and the effect of acid suppressive therapy *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 311-340.
10. Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg* 1996; 20: 1161-1181.
11. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Hypergastrinemia during long-term omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 605-612.
12. Larsson H, Carlsson E, Hakanson R. Time-course of development and reversal of gastric endocrine cell hyperplasia after inhibition of acid secretion. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology* 1988; 95: 1477-1486.
13. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-669.

14. Jalving M, Koornstra JJ, Boersma-van Ek W. Dysplasia in fundic gland polyps in associated with nuclear beta-catenin expression and relatively high cell turnover rates. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 916-922.
15. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001; 64: 205-213.
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC. Atrophic gastritis and *Helicobacter* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996; 334: 1018-1022.
17. Schenk, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloema Sandell, Nelis M, et al. Atrophic Gastritis during long-term omeprazole therapy effects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1343-1346.
18. Sanduleanu S, Jonker D, de Bruine A, Hameeteman W, Stuckbrugger RW. Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 707-719.
19. Lundell L, Navu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 639-647.
20. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcers drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50: S39-44.
21. Stolte Meining, Schmitz Alexandridis, Seifert. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in the patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12: 247-253.
22. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Mansura N, Yamagushi S, Mashita H, et al. Changes in the *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive therapy in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1345-1352.
23. Bardhan KD, Bishop AE, Polak JM, Romanska HM, Rowland, Thompson M, et al. Pantoprazole in severe acid disease: the effectiveness and safety of 5 years continuous treatment. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 10-22.
24. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 559-566.
25. García Rodríguez LA, Lagergen J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55: 1538-1544.
26. Suzuki M, Suzuki H, Kitahora T, Miyazawa M, Nagahashi M, Suzuki K, et al. Treatment with a proton pump inhibitor promotes corpus gastritis in patients with *Helicobacter pylori*-infected antrum-predominant gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 159-165.
27. Graham DY, Opekun AR, Yamaoka Y, Osato MS, el-Zimaity HM. Early events in proton pump inhibitor associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 193-200.
28. Martínez JD, Vargas A, Porras T, Henao S, Jaspe E. Detección de anticuerpos gástricos en pacientes con gastritis superficial, gastritis atrófica y úlcera duodenal infectados con *Helicobacter pylori*. *Rev Colomb Gastroenterol* 2001; 16: 127-131.
29. Bergman MP, Klinkenberg-Knol EC, Faller G, Aar A, Lakhai W, Vanderbroucke-Grauls F, et al. Long term acid suppression by omeprazol in gastro esophageal reflux disease patients does not lead to antigastic autoantibody production. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 15: 977-983.
30. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, et al. *Helicobacter pylori*: Patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Med* 2003; 34: 124-131.
31. Carter M, Katz DL, Haque S, Peluca VA Jr. Does acid suppression by antacids and H2 receptor antagonists increase the incident of atrophic gastritis in patients with or without *H. pylori* gastritis? *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 183-187.
32. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzuco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 year after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002; 48: 175-178.
33. Raghunath AS, O' Morain CO, McLoughlin RC. Review article: The long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 55-63.