

## Tratamiento de la úlcera péptica



J. M<sup>a</sup>. CALVO ROMERO, E. M<sup>a</sup>. LIMA RODRÍGUEZ\*  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina.  
\*Residente de Medicina Familiar y Comunitaria.  
Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz

### Treatment of peptic ulcer

#### RESUMEN

La úlcera péptica (UP) tiene una alta prevalencia e incidencia. Se ha estimado que un 10% de la población española padecerá una UP. La infección por *Helicobacter pylori* (HP) y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son las principales causas de la UP. Erradicar la infección por HP casi siempre significa la curación de la UP no asociada al consumo de AINE y reduce muy significativamente la tasa de recurrencias, obviando generalmente el tratamiento antisecretores de mantenimiento. Los inhibidores de la bomba de protones son el tratamiento de elección de la UP asociada al consumo de AINE. No existe suficiente evidencia para recomendar o no la erradicación de la infección por HP en los pacientes con UP asociada al consumo de AINE.

**Palabras clave:** Úlcera péptica. Terapia. *Helicobacter pylori*. Antiinflamatorios no esteroideos.

#### ABSTRACT

Peptic ulcer (PU) has a high prevalence and incidence. It has been estimated that a 10% of the Spanish population will develop a PU. *Helicobacter pylori* (HP) infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the major causes of PU. To eradicate HP infection almost always means healing of NSAID non associated PU and reduces very significantly the recurrence rates, obviating generally maintenance antisecretory therapy. Proton-pump inhibitors are the treatment of choice for NSAID associated PU. There is not enough evidence to recommend or not to recommend the eradication of HP infection in patients with NSAID associated PU.

**Key words:** Peptic ulcer. Therapy. *Helicobacter pylori*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

#### INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica (UP) consiste en una pérdida de sustancia de la superficie interna del tracto digestivo que alcanza al menos en profundidad la submucosa<sup>1</sup>. Puede aparecer en el tercio inferior del esófago, estómago, bulbo duodenal y menos frecuentemente en la segunda porción del duodeno

y yeyuno proximal. Aproximadamente un 5-10% de los adultos en países desarrollados padecen una UP en algún momento de su vida<sup>1-3</sup>. En España se ha estimado que un 10% de la población padecerá una UP<sup>2</sup>. La prevalencia de la UP se ha estimado en un 1% y la incidencia en un 0,1-0,3% anual<sup>1-3</sup>. La úlcera duodenal (UD) es unas 3-4 veces más frecuente que la úlcera gástrica (UG).

Aceptación: 21-01-02

La implicación de *Helicobacter pylori* (HP) en la etiopatogenia de la UP ha supuesto un cambio radical en el tratamiento y en la historia natural de esta enfermedad<sup>4</sup>. Igualmente hemos asistido en las últimas décadas a un aumento progresivo del consumo de ácido acetilsalicílico y otros anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) por diversas indicaciones, y es bien conocida desde hace tiempo su asociación con el desarrollo de UP<sup>5</sup>. En el presente trabajo revisamos el tratamiento farmacológico actual de la UP.

## ETIOPATOGENIA

La infección por HP y el consumo de AINE son los principales agentes etiológicos de la UP<sup>1,2</sup>. Existen otros muchos factores posiblemente implicados en la etiopatogenia, y en muchos pacientes el desarrollo de una UP será el resultado de la interacción de varios de ellos. Hay datos que sugieren una predisposición hereditaria en la UP. En los pacientes con UP es relativamente frecuente la presencia de historia familiar, y la UP es más<sup>5</sup> frecuente entre gemelos monocigotos que en los dicigotos<sup>6</sup>. Los fumadores presentan un riesgo aumentado de padecer UP y este riesgo se correlaciona con el número de cigarrillos diarios consumidos<sup>7</sup>. También parece existir una mayor frecuencia de UP en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática e insuficiencia renal<sup>8</sup>.

HP es una bacteria gramnegativa cuya transmisión parece ser fundamentalmente oral-oral y fecal-oral. La infección por HP se considera la infección bacteriana más común en el hombre, y causa sucesivamente una gastritis aguda y una gastritis crónica activa<sup>4</sup>. Un 85-95% de los pacientes con UD y un 70-85% de los pacientes con UG tiene infección por HP<sup>9-12</sup>. Por ejemplo, en un estudio realizado en Aragón, el 86% de los pacientes con UD y el 78% de los pacientes con UG tuvieron infección por HP<sup>12</sup>. La UP es más frecuente en pacientes con infección por HP<sup>13</sup>. La erradicación de HP disminuye considerablemente, aproximadamente de un 60% a un 5%, las recurrencias tanto de la UD como de la UG<sup>14-17</sup>. Todos estos datos apoyan la implicación de HP en la etiopatogenia de la UP. No obstante, la incidencia anual de UP en los individuos infectados por HP es sólo del 1%, y el riesgo estimado a lo largo de la vida de desarrollar UP es del 15%<sup>18</sup>, lo que indica que otros factores adicionales intervienen en la aparición de la UP.

La asociación entre la UP y el consumo de AINEs es conocida desde hace tiempo<sup>5,19-22</sup>. Los AINEs pueden causar hemorragias subepiteliales, erosiones y UP<sup>5,19-22</sup>. Aproximadamente un 10-20% y un 4-10% de los pacientes que toman un AINE durante 3 meses pueden presentar una UG y una

UD, respectivamente<sup>5,19-22</sup>. El consumo a largo plazo de AINE aumenta unas 4 veces el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias (UP sangrante y perforación)<sup>5,19-22</sup>. Frecuentemente la UP asociada al consumo de AINE cursa de forma asintomática, incluso previamente a la aparición de complicaciones<sup>23</sup>. La presencia de lesiones mucosas en la endoscopia no parece guardar buena correlación con la ocurrencia de complicaciones gastrointestinales serias<sup>22,24</sup>. En contra de lo que se creía previamente, el riesgo de UP y de complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de AINE se mantiene constante a lo largo del tiempo<sup>22</sup>. La tasa de mortalidad anual por complicaciones gastrointestinales serias asociadas al consumo de AINE se ha estimado en el 0,22%<sup>22</sup>. Esta tasa debe valorarse en su justa medida ya que una gran parte de los pacientes consumen AINE durante muchos años.

## TRATAMIENTO ERRADICADOR DE HP

El diagnóstico de la infección por HP puede realizarse mediante métodos directos (endoscópicos) o métodos indirectos (no endoscópicos)<sup>25</sup>. Los métodos diagnósticos directos incluyen la histología, el cultivo, la tinción de Gram y el test de la ureasa. Los métodos diagnósticos indirectos incluyen la serología, la prueba del aliento y la detección de antígenos de HP en heces. Los dos métodos más utilizados son el test de la ureasa y la prueba del aliento, basados ambos en la capacidad de HP de producir grandes cantidades de ureasa. Para más detalles sobre los métodos diagnósticos de la infección por HP se remite al lector a una excelente revisión recientemente publicada en castellano<sup>25</sup>.

Se han utilizado más de 100 pautas distintas en la erradicación de HP con resultados variables. Recientemente el grupo de la Conferencia Española de Consenso recomendó como tratamiento de elección en la erradicación de HP la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) asociado a amoxicilina y claritromicina durante 7 días<sup>26</sup>. Esta pauta consigue la erradicación de HP en un 86% de los casos en nuestro medio<sup>26</sup>. Como IBP puede utilizarse indistintamente omeprazol, lansoprazol o pantoprazol<sup>26</sup>. Otra opción sería el rabeprazol o el esomeprazol, comercializados posteriormente a la redacción de este documento de consenso. En esta pauta se excluye el metronidazol, ya que en España se ha descrito resistencia *in vitro* del HP al metronidazol en aproximadamente un 25% de los casos<sup>27</sup>. No obstante, la importancia *in vivo* de esta resistencia *in vitro* parece limitada<sup>26</sup>. La resistencia *in vitro* de HP a la claritromicina en España se ha estimado en sólo un 6,7%<sup>27</sup>. Si existe alergia a penicilinas se recomienda como alternativa el metronidazol<sup>26</sup>. Este consenso español asume también como otra pau-

ta de primera elección la asociación de ranitidina, subcitrate de bismuto, claritromicina y amoxicilina o un nitroimidazol, que ha conseguido tasas de erradicación del 82-89%<sup>26</sup>. El principal inconveniente de esta última pauta es una posología más difícil, lo que podría suponer un menor cumplimiento terapéutico. El grupo de la Conferencia Española de Consenso desaconseja la utilización de la combinación de un IBP con amoxicilina y un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol), ya que la tasa de erradicación en nuestro medio con esta pauta es sólo del 74%<sup>26</sup>.

En cuanto a la duración del tratamiento erradicador, se ha comprobado que las pautas de 14 días aumentan aproximadamente en un 5% las tasas de erradicación con respecto a las pautas de 7 días<sup>26</sup>. No obstante, el grupo de la Conferencia Española de Consenso considera las pautas de 7 días las más adecuadas en base a la relación coste-beneficio<sup>26</sup>. En caso de fallo en la erradicación, se recomienda cuadruple terapia sin repetir ninguno de los antibióticos previamente utilizados<sup>26,28</sup>. Por ejemplo, podría utilizarse la asociación de un IBP, subcitrate de bismuto, tetraciclina y metronidazol<sup>26</sup>. Tras esta pauta de rescate, sólo en aproximadamente un 3% de los pacientes no se conseguirá la erradicación de HP en nuestro medio, por lo que probablemente no es necesaria la realización rutinaria de cultivo para estudio de resistencias tras un primer fallo erradicador<sup>26</sup>. Los pocos pacientes en los que una pauta de rescate falla en erradicar el HP deberían ser remitidos a atención especializada, ya que puede ser necesaria la realización de cultivo de HP y antibiograma<sup>27</sup>. En la tabla I se resumen las recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso para el tratamiento erradicador de HP.

El tratamiento erradicador de HP ha demostrado su ventaja en la relación coste-beneficio con respecto al tratamiento antisecretores de mantenimiento en nuestro medio<sup>29</sup>. La erradicación de HP consigue la curación de la UP en pacientes que antes preci-

saban tratamiento antisecretores continuo o durante periodos prolongados de tiempo<sup>30</sup>. ¿Es obligado investigar en todos los pacientes con UP la existencia de infección por HP o puede realizarse tratamiento erradicador empírico? La respuesta a esta pregunta ha sido y es motivo de controversia. Se ha propuesto que en todos los pacientes con UD no asociada al consumo de AINE se podría instaurar tratamiento erradicador ya que prácticamente el 100% de estos pacientes van a tener infección por HP<sup>31</sup>. Además un estudio español realizado en el ámbito de Atención Primaria ha demostrado que la estrategia de instaurar tratamiento erradicador en todos los pacientes con UP no asociada al consumo de AINE tiene igual eficacia y resulta unas 5 veces más barato que confirmar previamente la infección por HP mediante la prueba del aliento<sup>29</sup>.

Algunos autores han propuesto incluso que en todos los pacientes jóvenes con dispepsia sin signos de alarma (pérdida de peso, hemorragia digestiva alta, vómitos, anemia) podría utilizarse una estrategia denominada "testar y tratar", consistente en confirmar la infección por HP mediante la prueba del aliento o serología e instaurar tratamiento erradicador<sup>28,32</sup>. Hay que tener en cuenta que la erradicación de HP en la UD no asociada a AINE significa, casi siempre, la curación de la úlcera<sup>30,33,34</sup>. Si se obtiene un resultado negativo en alguno de los métodos diagnósticos de infección por HP en un paciente con una UD no asociada a AINE, probablemente corresponda a un falso negativo, por lo que debería utilizarse un segundo método diagnóstico<sup>25</sup>. Hay que tener en cuenta que la existencia de sangrado activo o la disminución del número de bacterias por el tratamiento previo con IBP o antibióticos pueden ser causa de falsos negativos en los métodos diagnósticos de infección por HP<sup>25</sup>. Parece razonable confirmar la erradicación de la infección por HP, ya que las tasas de erradicación de los tratamientos disponibles no se aproximan al 100% y puede ser necesario un retratamiento<sup>25</sup>. Más funda-

Tabla I

RECOMENDACIONES PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* DE LA CONFERENCIA ESPAÑOLA DE CONSENSO<sup>26</sup>

<b>Pauta de elección</b>	IBP + claritromicina (500 mg/12 horas) + amoxicilina (1 g/12 horas)
<b>Pauta de elección</b>	Ranitidina (300 mg/12 horas) + subcitrate de bismuto (120 mg/6 horas) + claritromicina (500 mg/12 horas) + amoxicilina (1 gramo/12 horas)
<b>Alergia a penicilinas</b>	IBP + claritromicina (500 mg/12 horas) + metronidazol (500 mg/12 horas)
<b>Pauta de rescate</b>	IBP + subcitrate de bismuto (120 mg/6 horas) + tetraciclina (500 mg/6 horas) + metronidazol (500 mg/8 horas)

IBP (inhibidor de la bomba de protones): omeprazol (20 mg/12 horas), lansoprazol (30 mg/12 horas) o pantoprazol (40 mg/12 horas). Todas las pautas se administran durante 7 días.

mento tiene aún el confirmar la erradicación en la UD complicada y en la UG. La prueba del aliento por su sencillez, sensibilidad y especificidad sería la de elección en la confirmación de la erradicación de HP, siempre que esté disponible<sup>25</sup>.

No está aclarado si se debe realizar tratamiento erradicador en los pacientes con infección por HP con UP asociada al consumo de AINE<sup>35,36</sup>. La posible interacción entre la infección por HP y el consumo de AINE no ha sido aún dilucidada. En el caso de la úlcera duodenal parece que la erradicación de la infección por HP podría ser beneficiosa en los pacientes consumidores de AINE, mientras que en el caso de la úlcera gástrica parece que la presencia de infección por HP disminuiría el riesgo de UP, quizás por una mayor eficacia del tratamiento anti-secretor y una menor inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>35,36</sup>. En definitiva, actualmente no existe suficiente evidencia para poder recomendar o no la erradicación de la infección por HP en pacientes con UP asociada al consumo de AINE.

## TRATAMIENTO ANTISECRETOR

Los antihistamínicos-H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>) y los IBP son los principales fármacos antisecretorios. Los anti-H<sub>2</sub> inhiben la secreción gástrica de ácido desencadenada por la histamina, la gastrina, los alimentos y otros factores<sup>37</sup>. Entre los anti-H<sub>2</sub> se incluyen la cimetidina, la ranitidina, la famotidina, la nizatidina y la roxatidina<sup>37</sup>. Los IBP causan una inhibición irreversible de la bomba de protones de las células parietales gástricas, reduciendo la secreción gástrica de ácido en más del 95%, más intensamente que los anti-H<sub>2</sub><sup>38,39</sup>. Al primero de los IBP disponibles, el omeprazol, se han unido en los últimos años el pantoprazol, el lansoprazol, el rabeprazol y el esomeprazol<sup>38-41</sup>. Básicamente todos los IBP tienen la misma eficacia en el tratamiento de la UP<sup>38-41</sup>. Co-

mo se ha descrito anteriormente, cualquiera de ellos puede utilizarse en las pautas de tratamiento erradicador de HP. El pantoprazol parece dar lugar a menos interacciones farmacológicas que los otros IBP<sup>38,39</sup>.

Tras completar el tratamiento erradicador de HP, el IBP podría suspenderse<sup>26,27</sup>. No obstante, parece prudente en los pacientes con UD complicada o con UG prolongar 2-4 semanas el tratamiento con el IBP o incluso hasta confirmar la erradicación de HP<sup>26,27</sup>. En la UP asociada al consumo de AINE, el tratamiento de elección es un IBP durante 6-8 semanas<sup>42-44</sup>. Sólo en el caso de que el AINE pueda ser suspendido, podría utilizarse también un anti-H<sub>2</sub> durante 6-8 semanas<sup>42-44</sup>. En el tratamiento de mantenimiento para prevenir la recurrencia de la UP cuando es imprescindible mantener el AINE se debería utilizar un IBP (por ejemplo, 20 mg diarios de omeprazol) o como alternativa el misoprostol, una prostaglandina, a dosis de 200 µg cada 6-12 horas<sup>42-44</sup>. Durante años ha existido temor a los potenciales efectos adversos de la inhibición prolongada de la secreción ácida causada por el tratamiento de mantenimiento con un IBP. Una reciente revisión de la literatura sólo encontró evidencia de que el uso de un IBP a largo plazo puede causar déficit de vitamina B<sub>12</sub>, sin que se hayan demostrado otros efectos adversos significativos<sup>45</sup>.

### CORRESPONDENCIA:

Jose María Calvo Romero  
C/ Héroes de Cascorro 9, 3º A  
06004 Badajoz

## Bibliografía

1. Leung WK, Graham DY. Ulcer and gastritis. *Endoscopy* 2001; 33: 8-15.
2. Beneyto F. Estudio epidemiológico de la mortalidad por úlcera gástrica y duodenal en España (1951-1979). *Rev Esp Enferm Ap Dig* 1987; 71: 481-7.
3. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer in a Danish county -a prospective cohort study. *Gut* 1995; 36: 819-24.
4. Cohen H. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 775-89.
5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
6. Rotter JI. Peptic ulcer. En: Emery AE, Rimoin DL, eds. *The principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone, 1983. p. 863-78.
7. Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1974; 290: 469-76.
8. Langman MJS, Cooke AR. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. *Lancet* 1976; 1: 680-5.
9. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
10. Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 105-13.

11. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Supl. 2): 59-69.
12. Mur Villacampa M, Gimeno Esteras E, Guerrero Navarro L, Cabeza Lamban F, Sáinz Samitier R. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en patología gástrica en Aragón. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 311-6.
13. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Cullen KJ. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection -a community based study (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104: 4 (part 2): A60.
14. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1082-6.
15. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
16. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-60.
17. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-52.
18. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 546-50.
19. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521-35.
20. Russell RI. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions. *Postgrad Med J* 2001; 77: 82-8.
21. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001; 110: 19S-23S.
22. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26 (Supl. 56): 18-24.
23. Mellen H, Stave R, Osnes M, Hanssen LE, Mosvold J, Hebnnes K. Symptoms in patients with peptic ulcer and hematemesis and/or melena related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1246-8.
24. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum H, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-16.
25. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 135-43.
26. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. Grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-95.
27. Gisbert JP, Pajares JM. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 111-6.
28. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1285-91.
29. Badia X, Brosa M, Casado A, Segú L, Álvarez A. Análisis de coste-efectividad de estrategias de diagnóstico-tratamiento del úlcus péptico asociados a *Helicobacter pylori* en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24: 344-51.
30. Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1080-4.
31. Gisbert JP, Pajares JM. ¿Debe confirmarse la infección por *Helicobacter pylori* en la úlcera duodenal antes de administrar tratamiento erradicador? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 134-7.
32. Gisbert JP, Pajares JM. H. Pylori "test and treat" strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 644-52.
33. Zanten SJ, Bradette M, Farley A, Leddin D, Lind T, Unge P, et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 289-95.
34. Gomollón F, Santolaria S, Ducóns JA, Guirao R, Vera J, Montoro M. ¿Erradicar *Helicobacter pylori* significa cicatrizar la úlcera duodenal? Resultados de un estudio prospectivo en nuestro medio. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 62-5.
35. Yeomans ND, Garas G, Hawkey CJ. The non-steroidal anti-inflammatory drugs controversy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 791-805.
36. Graham DY. *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs: interactions with proton pump inhibitor therapy for prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications -future research needs. *Am J Med* 2001; 110 (1A): 58S-61S.
37. Pounder R. Histamine H2-receptor antagonists. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 593-608.
38. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22: 266-80.
39. Jungnickel. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000; 22: 1268-93.
40. Lanza F, Bardhan KD, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Efficacy of rabeprazole once daily for acid-related disorders. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 587-96.
41. Spencer CM, Faulds D. Esomeprazole. *Drugs* 2000; 60: 321-9.
42. Koch M, Capurso L, Dezi A, Ferrario F, Scarpignato C. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury: meta-analysis of clinical trials with misoprostol and H2-receptor antagonists. *Dig Dis* 1995; 1: 62-74.
43. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
44. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
45. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.