

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Uso práctico de inhibidores de bomba de protones

## Practical use of proton pump inhibitors / Uso práctico de inibidores da bomba de prótons

Nicolás Zuluaga Arbeláez<sup>1</sup>, Óscar Ardila<sup>2</sup>, Luis Gonzalo Guevara Casallas<sup>3</sup>

Fecha de recibido:  
29 de julio de 2021.

Fecha de aprobación:  
14 de septiembre de 2021

### RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos más utilizados en el mundo por su bajo costo, extensa prescripción y efectividad. Sin embargo, su uso a largo plazo no es inocuo y aún hay vacíos en el conocimiento del empleo adecuado de estos medicamentos. Por lo tanto, en esta revisión se expone, además de sus propiedades generales, sus verdaderas indicaciones, el uso recomendado a largo plazo y las estrategias para lograr la deprescripción, con el fin de evitar el uso indiscriminado.

**Palabras clave:** inhibidores de la bomba de protones; farmacocinética; deprescripciones.

### ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most widely used drugs in the world, due to their low cost, extensive prescription and effectiveness. However, its long-term use is not safe and there are still certain gaps in the knowledge of the proper use of these drugs. Therefore, this review aims to expose their general properties as well as their true indications, the appropriate long-term use and strategies to achieve adequate deprescription of these drugs, seeking to avoid indiscriminate use.

**Keywords:** proton pump inhibitors; pharmacokinetics; deprescription.

### RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) se encontram entre os medicamentos mais utilizados no mundo pelo seu baixo custo, extensa prescrição e efetividade. Embora, seu uso a longo prazo não é inócua e ainda há vazios no conhecimento do uso adequado destes medicamentos. Por tanto, nesta revisão se expõe, além das suas propriedades gerais, suas verdadeiras indicações, o uso recomendado ao longo prazo e as estratégias para conseguir a deprescrição, com o fim de evitar o uso indiscriminado.

**Palavras-chave:** inibidores da bomba de prótons; farmacocinética; deprescrições.

### Forma de citar este artículo:

Zuluaga N, Ardila O, Guevara LG. Uso práctico de inhibidores de bomba de protones. Med UPB. 2022;41(1): 61-66. DOI:10.18566/medupb.v41n1.a08

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son un grupo farmacológico ampliamente empleado en una gran variedad de trastornos gastrointestinales, tanto funcionales como estructurales. Los primeros reportes de su uso datan de 1981 y actualmente el omeprazol se ubica en el séptimo puesto de los medicamentos más prescritos en Estados Unidos<sup>1,2</sup>. A

pesar del bajo costo, extensa prescripción y aparente conocimiento por parte de médicos de varias especialidades, existen aspectos específicos sobre los que existen controversias, vacíos en el conocimiento y afirmaciones erróneas. El propósito de esta revisión es ofrecer claridad sobre aspectos prácticos del uso de los IBP con énfasis en las preguntas cotidianas que pudieran surgir al momento de prescribirlos. No se realizará una revisión de los efectos adver-

<sup>1</sup> Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Gastroenterología, Clínica CES. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Postgrado de Gastroenterología, Universidad CES. Medellín, Colombia.

**Dirección de correspondencia:** Nicolás Zuluaga Arbeláez.  
Correo electrónico: nicolaszuluaga33@gmail.com

sos de los IBP ni de las características del vonoprazan, dado que estos temas ameritan revisiones en sí mismos.

## Farmacocinética y farmacodinamia

Los IBP disponibles en nuestro medio son omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y dexlansoprazol<sup>3</sup>. Son similares desde el punto de vista químico y contienen una piridina unida a un benzimidazol a través de un grupo metilsulfínico<sup>4</sup>. Las diferencias entre los IBP se explican por sustituciones en sus anillos piridina o benzimidazol<sup>5</sup>. Todos son prodrogas. Después de ser administrados por vía oral o parenteral son metabolizados a sus moléculas activas en el hígado. Este órgano es también el encargado de su degradación a través del citocromo CYP 2C19. El esomeprazol y el rabeprazol son llamados IBP de segunda generación por tener otros mecanismos no enzimáticos para su metabolismo, por lo que su efectividad clínica no se ve alterada en caso de polimorfismos genéticos que aumenten la actividad del CYP 2C19<sup>6,7</sup>.

Las moléculas activas viajan a través del torrente sanguíneo hasta las bombas de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa de las células parietales, a las que inhiben irreversiblemente. Nunca logran suprimir totalmente la producción de ácido, dado que las bombas Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa se renuevan constantemente. Se estima que reducen en promedio un 66% la producción de ácido si se prescriben una vez al día por 5 días. En pacientes negativos para *H. pylori*, el pH se mantiene por encima de cuatro por un máximo de 18-20 horas, administrándolos dos veces al día<sup>8</sup>, pierden totalmente su efecto a las 48 horas de haberlos suspendido<sup>9</sup>. La presentación intravenosa de algunos de estos medicamentos se ha empleado en urgencias, pero no se ha demostrado que ofrezca ventajas sobre la administración oral en pacientes que estén en condiciones de ingerir la cápsula o tableta<sup>10-12</sup>.

## Comparaciones entre los IBP

La efectividad de los IBP se explica por la limitación de la acidez gástrica. El tiempo que el medicamento logra un pH intragástrico >4 permite cuantificar este efecto y se emplea después de haber alcanzado niveles séricos estables en sangre. La mayoría de los estudios comparativos entre los diversos IBP no emplean este criterio, en cambio se basan en desenlaces clínicos, como la resolución de la esofagitis o de síntomas atribuidos a dispepsia o reflujo<sup>13</sup>.

Antes de asumir como válidas las conclusiones de estos estudios, deben tenerse en mente algunas consideraciones. Primero, los IBP difieren en su potencia, es decir, la dosis que se requiere para alcanzar un efecto. Esta

potencia relativa de los IBP se mide en equivalentes de omeprazol y responde a la pregunta ¿cuántos miligramos de omeprazol debo administrar para obtener un efecto equivalente a 1 mg del otro IBP? (Tabla 1). Por lo tanto, en un estudio clínico que compare dos IBP, estos deberían administrarse en dosis equivalentes o se obtendrán resultados erróneos. Segundo, los pacientes con *H. pylori* no tratado requieren menos dosis de IBP, puesto que producen menos ácido gástrico<sup>13</sup>. Las poblaciones comparadas deberían equilibrarse también por este aspecto. Tercero, los desenlaces objetivos se interpretan mejor que los subjetivos. Un estudio que compare mediciones de pHmetría esofágica permite comparaciones más interpretables que uno en el que se mida resolución de síntomas por encuestas o escalas. Cuarto, el efecto placebo interviene en la resolución de gran cantidad de síntomas gastrointestinales. Medicamentos como el omeprazol o el lansoprazol, por su popularidad y bajo costo, pudieran resultar en un menor efecto que otros más costosos o menos prescritos. Quinto, los síntomas gastrointestinales pueden ser inespecíficos o sobreponerse entre enfermedades. Los estudios deben aclarar cómo se diferenció, por ejemplo, dispepsia de gastroparesia, o si se descartaron trastornos esofágicos motores en pacientes con reflujo gastroesofágico.

Un estudio publicado en 2018 comparó la efectividad de diferentes IBP en términos farmacocinéticos y farmacodinámicos, administrados una, dos o tres veces al día<sup>14</sup>. Al considerar su potencia relativa en las comparaciones, el estudio concluye que:

- La administración de un IBP dos veces al día es superior a la administración una vez al día. Dar el medicamento tres veces al día no ofrece ventajas respecto a dos veces.
- Cuando se administran dosis equivalentes de diferentes IBP, en términos de equivalencias a omeprazol, todos logran iguales efectos sobre el pH. De lo que se extrapola que su efectividad clínica debe ser la misma.

Otros estudios llegan a conclusiones similares<sup>15</sup>. Las revisiones sistemáticas tampoco evidencian diferencias entre los IBP<sup>16</sup>. Como se mencionó, algunos estudios pudieran estar sesgados por no tener en cuenta la potencia relativa de los IBP<sup>17,18</sup>. El esomeprazol y el rabeprazol han revelado mejores resultados respecto a otros IBP, probablemente debido a las diferencias previamente anotadas en su metabolismo a través de CYP 2C19<sup>19,20</sup> y, en el contexto de infección por *H. pylori*, deberían ser la primera opción<sup>21</sup>. El dexlansoprazol no ofrece ventajas en efectividad respecto a los demás IBP, pero es posible proponerlo en pacientes con limitaciones en la ingesta oral, ya que se puede abrir la cápsula y administrar los

**Tabla 1.** Potencia relativa de los IBP en dosis equivalente de omeprazol.

| Medicamento    | Dosis diaria estándar (mg) | Dosis equivalente de omeprazol (mg) |
|----------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Pantoprazol    | 20                         | 4.5                                 |
| Lansoprazol    | 15                         | 13.5                                |
| Omeprazol      | 20                         | 20                                  |
| Esomeprazol    | 20                         | 32                                  |
| Rabeprazol     | 20                         | 36                                  |
| Dexlansoprazol | 30                         | 50-60                               |

gránulos disueltos en cualquier líquido o por sonda nasogástrica, sin pérdida de la biodisponibilidad<sup>22</sup>.

### Indicaciones, dosis y deprescripción

Las dosis altas de IBP (prescrita en una o dos tomas diarias) tienen mayor efectividad que la dosis estándar sobre la resolución de la esofagitis por reflujo gastroesofágico y úlceras pépticas<sup>23-25</sup>. En el primer escenario, las dosis altas se recomiendan por 8-16 semanas y después se pasa a dosis estándar por tiempo indefinido<sup>26</sup>. En el caso de las úlceras, las dosis altas se emplean solo 14 días y solo si la úlcera tiene alto riesgo de resangrado<sup>27</sup>. El tratamiento de úlceras pépticas debe contemplar siempre la erradicación de *H. pylori* si se detecta, lo que también requiere dosis altas de IBP<sup>28</sup>. Como regla práctica, las lesiones del TGI de causa reversible requieren IBP a altas dosis por 2-4 semanas que se suspende después, mientras que aquellas recurrentes o de causa persistente se manejan con altas dosis por ocho semanas con reducción a dosis a estándar.

Numerosos estudios plantean dudas sobre la seguridad a largo plazo de los IBP<sup>29,30</sup>, por este motivo, se han buscado estrategias de deprescripción en los casos en que sea factible. La deprescripción se logra mediante suspensión del medicamento o reducción de su dosis, uso de un régimen intermitente o a demanda, o por una presentación menos costosa o menos potente<sup>31</sup>.

La deprescripción debe considerarse en todos los pacientes que no tienen indicaciones claras para terapia a largo plazo, es decir aquellos que no se incluyan en las siguientes categorías:

- **Tratamiento de la esofagitis erosiva y prevención de recaídas:** el riesgo de recaída es del 72% para las personas que dejan de usar IBP, en comparación con el 13% para quienes continúan la terapia con IBP<sup>32</sup>.
  - **Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva:** en una revisión sistemática el riesgo relativo de remisión de la pirosis con los IBP en comparación con placebo es 0.71, con superioridad sobre los antagonistas H<sub>2</sub> y los procinéticos<sup>33</sup>.
  - **Tratamiento de la eosinofilia esofágica que responde a IBP:** aproximadamente el 50% tendrá una respuesta clínica e histológica con los IBP<sup>28</sup>. Y, por el contrario, la suspensión puede llevar a recaídas clínicas y a estenosis esofágicas<sup>34</sup>.
  - **Prevención de la úlcera péptica en usuarios de AINES a largo plazo:** en pacientes que usan IBP concomitantes con AINES disminuye entre 50%-0% la probabilidad de hospitalización por úlcera péptica complicada<sup>35</sup>.
  - **Prevención de la progresión del esófago de Barrett:** en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento del esófago de Barrett se señala explícitamente la terapia indefinida con IBP, incluso en ausencia de síntomas, para prevenir la progresión a displasia y adenocarcinoma de esófago<sup>36</sup>.
  - **Síndrome de Zollinger-Ellison:** los IBP son la terapia más efectiva para el control de las complicaciones de la secreción de ácido gástrico<sup>37</sup>. Si bien es cierto que la extirpación del tejido gastrinomatoso puede permitir la interrupción de los IBP, esto no es posible para las personas con metástasis, o en aquellos con neoplasia endocrina múltiple subyacente tipo 1<sup>38</sup>, por lo que se requiere la continuación a largo plazo de los IBP.
- Existen otras indicaciones para estos medicamentos, sin especificación sobre la tiempo de la prescripción:
- **Dispepsia funcional:** el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para obtener un beneficio clínico en pacientes con esta condición es 11<sup>39</sup>. No hay diferencia significativa entre los subtipos de dispepsia según Roma III. Tampoco hay comparaciones con los criterios de Roma IV.
  - **Reflujo gastroesofágico no ácido:** el uso de IBP disminuye teóricamente el volumen del contenido gástrico al reducir la producción de ácido. Esto pudiera mermar el volumen que hace reflujo<sup>40</sup>. Tan solo la mitad de los pacientes mejorarán sus síntomas con IBP. Hay mejores resultados al combinarlos con alginatos<sup>41</sup>.
- A excepción del infrecuente síndrome de Zollinger-Ellison, no hay escenarios clínicos que impliquen nece-

sidad absoluta de IBP a dosis superiores al estándar. Por este motivo se deben considerar estrategias de reducción de dosis para todas las personas que usan IBP a largo plazo. Inadomi et al. demostraron que el 80% de las personas con síntomas controlados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con dosis de IBP superiores al estándar podían disminuir la dosis a la estándar sin desarrollar recurrencias significativas<sup>42</sup>.

La suspensión abrupta de los IBP puede ser perjudicial al causar un aumento repentino y marcado de la producción de ácido gástrico, el famoso efecto rebote, relacionado con reaparición o empeoramiento de síntomas<sup>43</sup>. Por lo tanto, en pacientes que toman IBP a largo plazo se recomienda el desmonte paulatino, el uso a demanda o alternar con tratamientos diferentes, en lugar de la suspensión súbita.

### Esquemas de desmonte

En la literatura hay múltiples esquemas de desmonte. Infortunadamente ninguno se ha validado rigurosamente ni han sido comparados entre ellos.

- Pasar la dosis total dos veces al día, a una vez al día por una semana y pasar al 50% de la dosis por una semana. Finalmente, dar el 50% de la dosis cada segundo día por una semana y suspender<sup>44</sup>.
- Dar la mitad de la dosis estándar al día durante dos semanas y hacer interrupción completa<sup>45</sup>.
- Pautar día de por medio durante dos semanas, luego dos veces por semana durante dos semanas y luego suspender<sup>31</sup>.

Se desconoce si una reducción más prolongada conduce a menos síntomas de rebote, pero podría considerarse en pacientes que desarrollan síntomas de rebote con un desmonte más rápido.

### A demanda

La terapia a demanda, en la que se indica el IBP al aparecer los síntomas y se suspende al lograr el alivio,

ha demostrado ser cuatro veces más eficaz que el placebo<sup>46</sup>. Bayerdörffer et al. presentaron un estudio donde aleatorizaron pacientes con ERGE no erosiva a IBP continuo y a IBP a demanda después de una fase inicial de control con IBP por cuatro semanas una vez al día. Esta mostró ser igual de eficaz a la terapia continua<sup>47</sup>. La terapia a demanda es una alternativa válida para evitar el uso continuado a largo plazo de IBP.

### Alternar con terapias "No-IBP"

La prescripción de medicamentos diferentes a los IBP facilita la suspensión del IBP. Se destacan los alginatos en manejo de la ERGE o el sucralfate como alternativa en enfermedad ulcero péptica<sup>48,49</sup>. Incluso, un metaanálisis, encontró que la razón de probabilidades de resolver los síntomas de ERGE con alginato en comparación con el placebo o antiácidos fue de 442 (IC95%: 245-7.9)<sup>50</sup>.

Adicionalmente, los alginatos han mostrado ser efectivos en el control de síntomas de rebote. En un año, el 83% de los pacientes logran suspender la terapia con IBP<sup>49</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de los IBP debe guiarse por indicaciones específicas, con pautas bien establecidas en la literatura. Lo mismo aplica para las dosis altas. Estos medicamentos como grupo son muy similares entre sí cuando se emplean a dosis equivalentes, aunque el rabeprazol y el esomeprazol tienen menor riesgo de perder eficacia por un metabolismo hepático acelerado. El dexlansoprazol tiene ventajas en su forma de administración, mas no en los efectos clínicos. Siempre que la indicación clínica lo permita, deben intentarse esquemas de deprescripción para evitar el sobreuso de estos medicamentos.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Drugreport. The 50 most commonly prescribed drugs in America and their average price. Reporting on dangerous drugs, defective medical devices & harmful products [Internet]. 2020 [citado 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.drugreport.com/50-commonly-prescribed-drugs-in-america/>.
2. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA*. 2015; 314(17):1818-31.
3. Spechler SJ. Proton pump inhibitors: What the internist needs to know. *Med Clin North Am*. 2019; 103(1):1-14.
4. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10(6):528-34.

5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13.ª ed. McGraw-Hill; 2018.
6. Robinson M. New-generation proton pump inhibitors: Overcoming the limitations of early-generation agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13(Suppl 1):S43-7.
7. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(1):25-35.
8. Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: A randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(4):399-406.
9. Garnett WR. History of acid suppression: Focus on the hospital setting. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(10 Pt 2):56S-60S.
10. Tringali A, Manta R, Sica M, Bassotti G, Marmo R, Mutignani M. Comparing intravenous and oral proton pump inhibitor therapy for bleeding peptic ulcers following endoscopic management: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(8):1619-35.
11. Jiang M, Chen P, Gao Q. Systematic review and network meta-analysis of upper gastrointestinal hemorrhage interventions. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39(6):2477-91.
12. Yen HH, Yang CW, Su WW, Soon MS, Wu SS, Lin HJ. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12:66.
13. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intra-gastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(1):19-31.
14. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(6):800-808.e7.
15. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter.* 2019; 24(1):e12554.
16. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD007999.
17. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8120.
18. 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(5):743-50.
19. Stedman CA, Barclay ML. Review article: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(8):963-78.
20. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: Esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):414-25.
21. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Plos One.* 2013; 8(4):e62162.
22. Kukulka M, Nudurupati S, Perez MC. Bioavailability of dexlansoprazole delayed-release capsule granules when administered via nasogastric tube or orally via syringe. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018; 11:381-9.
23. Kinoshita Y, Hongo M, Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: The Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(4):522-30.
24. Londong W, Barth H, Dammann HG, Hengels KJ, Kleinert R, Müller P, et al. Dose-related healing of duodenal ulcer with the proton pump inhibitor lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; 5(3):245-54.
25. Müller P, Simon B, Khalil H, Lühmann R, Leucht U, Schneider A. Dose-range finding study with the proton pump inhibitor pantoprazole in acute duodenal ulcer patients. *Z Gastroenterol.* 1992; 30(11):771-5.
26. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, Totta F, Schmitz R, Mathur S, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7):1416-20.
27. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med.* 2019; 171(11):805-22.
28. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(6):1149-56.
29. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(2):93-114.
30. Gill JM, Player MS, Metz DC. Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Ann Fam Med.* 2011; 9(3):200-2.

31. Targownik L. Discontinuing long-term ppi therapy: Why, with whom, and how? *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(4):519-28.
32. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: Evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2001; 23(7):998-1017.
33. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD002095.
34. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013; 145(6):1230-1236.e1-2.
35. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2008;134(4):937-44.
36. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(1):30-50.
37. Metz DC, Comer GM, Soffer E, Forsmark CE, Cryer B, Chey W, et al. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(3):437-44.
38. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology.* 1995; 108(6):1637-49.
39. Pinto-Sánchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11:CD011194.
40. Zikos TA, Clarke JO. Non-acid reflux: When it matters and approach to management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(9):43.
41. Xiao Y, Liang M, Peng S, Zhang N, Chen M. Tailored therapy for the refractory GERD patients by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(2):350-4.
42. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): A prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(9):1940-4.
43. Fossmark R, Johnsen G, Johannesssen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(2):149-54.
44. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6):945-54.
45. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001; 121(5):1095-100.
46. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: A controlled trial of «on-demand» therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(3):347-54.
47. Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez JE, et al. Randomized, multicenter study: On-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16:48.
48. Garnett WR. Sucralfate-alternative therapy for peptic-ulcer disease. *Clin Pharm.* 1982; 1(4):307-14.
49. Murie J, Allen J, Simmonds R, de Wet C. Glad you brought it up: A patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribing in general medical practice. *Qual Prim Care.* 2012; 20(2):141-8.
50. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017; 30(5):1-9.