

---

## Enfermedad por reflujo gastroesofágico

### *Gastroesophageal reflux disease*

---

A. Arín<sup>1</sup>, M.R. Iglesias<sup>2</sup>

---

#### RESUMEN

En el presente trabajo se revisa el estado actual de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), entidad clínica de gran prevalencia en la población occidental. Se examinan los progresos realizados en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, determinados en buena medida por la introducción de exploraciones funcionales que como la manometría esofágica y la pH-metría de 24 horas han aportado información de gran interés fisiopatológico. Se describen las manifestaciones clínicas típicas y atípicas o extraesofágicas a la vez que se realiza una puesta al día de la metodología diagnóstica. Finalmente, se revisa el momento presente del tratamiento en sus vertientes farmacológica, endoscópica y quirúrgica.

**Palabras clave.** Reflujo gastroesofágico. Patogenia. Clínica. Diagnóstico. Tratamiento.

#### ABSTRACT

The present paper reviews the present state of gastro-oesophageal reflux disease (GERD), a clinical entity of great prevalence in the western population. We examine the progress made in the understanding of the pathogeny of this disease, determined to a large degree by the introduction of functional explorations, such as esophagic manometry and 24 hour pH-manometry, which have contributed information of great physiopathological interest. We describe typical and atypical or extra esophageal clinical manifestations, while bringing up to date the diagnostic methodology. Finally, we review the present state of treatment in its pharmacological, endoscopic and surgical facets.

**Key words.** Gastro-oesophageal reflux. Pathogeny. Clinic. Diagnostic. Treatment.

*An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (2): 251-268.*

1. Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra.
2. Sección de Digestivo. Hospital Virgen del Camino.

Aceptado para su publicación el 30 de abril de 2003.

#### Correspondencia

Antonio Arín  
Servicio de Digestivo  
Hospital de Navarra  
Tfno. 948 42 21 14  
e-mail: aarinlet@cfavarra.es

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se produce como consecuencia del reflujo patológico del contenido gástrico al esófago. En la actualidad constituye una de las entidades nosológicas del aparato digestivo de mayor prevalencia en la población occidental. Así, basándonos en los datos del estudio internacional DIGEST se estima que un 7,7% de la población occidental refiere síntomas de ERGE, siendo uno de los motivos de consulta más frecuentes tanto con el digestólogo como con el médico de familia<sup>1,3</sup>. Sin embargo, carecemos de estudios epidemiológicos fiables que nos permitan conocer la verdadera prevalencia de la ERGE en nuestro país y los datos de prevalencia disponibles de países de nuestra área muestran una notable variabilidad.

Esta dificultad para disponer de datos epidemiológicos fiables estriba tanto en la ausencia de un patrón oro que permita confirmar o descartar con seguridad la existencia de ERGE como en la gran variabilidad clínica con que puede presentarse esta entidad (ERGE con esofagitis, ERGE sin esofagitis, pirosis funcional, etc.). Si bien la pH-metría ha supuesto un avance en la detección del reflujo patológico, no está exenta de limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad y, por su elevado coste, no es aplicable en amplios estudios poblacionales.

El término ERGE incluye tanto a pacientes expuestos al riesgo de presentar complicaciones (esofagitis) como consecuencia del reflujo gastroesofágico, como a pacientes que experimentan un menoscabo significativo de su bienestar (calidad de vida) debido a los síntomas producidos por el reflujo<sup>4</sup>. La esofagitis por reflujo, cuya frecuencia en la población general ha sido estimada en un 2%<sup>5</sup>, define a un grupo de pacientes que presenta lesiones histopatológicas secundarias al reflujo. Por otra parte, dado que muchos individuos presentan síntomas leves y muy ocasionales de reflujo se acepta, por consenso, que para considerar que un individuo presenta una enfermedad por reflujo debe aquejar pirosis con una frecuencia de dos o más veces por semana.

El objetivo de esta revisión es realizar una puesta al día, tratando de actualizar conceptos relativos a la patogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la ERGE.

## PATOGENIA DE LA ERGE

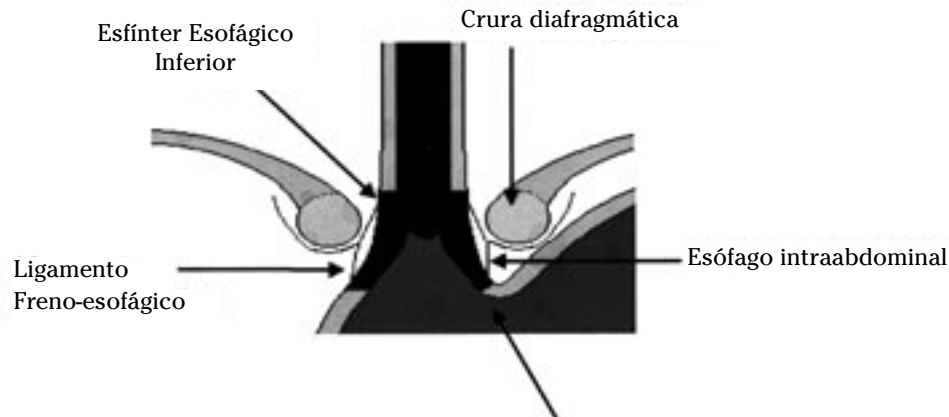
Las teorías sobre la patogenia de la ERGE han evolucionado históricamente desde aquellas que lo relacionaban con factores puramente anatómicos, como la hernia de hiato, hasta las teorías más recientes que señalan la disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI) como la causa fundamental del reflujo patológico<sup>6</sup>.

Actualmente el conocimiento más exhaustivo de la fisiopatología de la ERGE, derivado de la introducción de los estudios funcionales (manometría esofágica y pH-metría), permite afirmar que su patogenia es multifactorial, aceptándose que la ERGE sería el resultado del desequilibrio entre factores defensivos y factores agresivos al nivel de la mucosa esofágica (Fig. 1)<sup>7</sup>. Así, la barrera anti-reflujo con sus diferentes componentes (Fig. 2), el aclaramiento esofágico que permite la normalización del pH intraesofágico merced al peristaltismo primario y la resistencia de la mucosa esofágica actuarían como factores defensivos, mientras el ácido refluído desde el estómago y, en menor medida, la pepsina y las sales biliares actuarían como factores agresivos y mediadores principales de la lesión tisular. La ruptura del equilibrio entre factores defensivos y factores agresivos se produciría fundamentalmente por la disfunción de la barrera anti-reflujo y en menor medida por la disfunción del aclaramiento esofágico.

El paso del contenido ácido y de la pepsina del estómago al esófago es el factor clave en el desarrollo de la ERGE. En condiciones normales la barrera anti-reflujo limita este paso y su disfunción lo facilita. El contacto del material refluído desde el estómago con la mucosa esofágica ocasiona los síntomas y las lesiones histopatológicas características de esta enfermedad.



**Figura 1.** Equilibrio entre factores defensivos y factores agresivos a nivel de la mucosa esofágica.



**Figura 2.** Representación esquemática de la unión esófago-gástrica y de los componentes de la barrera anti-reflujo.

**Mecanismos responsables de la disfunción de la barrera anti-reflujo**

***Hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI)***

En personas sanas el EEI presenta un tono basal que oscila entre 12 y 30 mm de Hg. Estos valores presivos muestran variaciones a lo largo del día y son modificables en función de incrementos puntuales de la presión intra-abdominal, de la ingesta de determinados alimentos y de la toma de fármacos, fundamentalmente. Existe un

cierto solapamiento de los valores presivos entre pacientes y sanos.

La hipotonía esfinteriana que desencadena reflujo patológico puede ser:

- Hipotonía severa, con presión basal menor de 5 mm de Hg, que permite reflujo libre del contenido gástrico al esófago. En este grupo existiría una buena correlación entre la presión del EEI y la severidad de la esofagitis.

- Hipotonía moderada, con valores presivos basales ligeramente superiores a 10

mm de Hg, produciéndose reflujo por estrés ante aumentos transitorios de la presión intra-abdominal coincidentes con descensos de la presión esfinteriana bajo el influjo de fármacos, tabaco o de algunos alimentos<sup>8</sup>.

### **Relajaciones transitorias inadecuadas del EEI**

Reciben el nombre de relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) los descensos bruscos y de gran duración (>10 s) de la presión esfinteriana, descensos no relacionados con la deglución y que por lo tanto no se acompañan, en el registro de manometría, de una secuencia peristáltica (Fig. 3). Estas relajaciones son la respuesta refleja fisiológica a la distensión gástrica por gas o por alimentos y están relacionadas con el eructo. Se ha observado que un porcentaje variable de estas relajaciones se sigue de episodios de reflujo y determinan la mayoría de los episodios de reflujo en individuos sanos.

El aumento de la frecuencia y/o de la duración de estas RTEEI serían responsa-

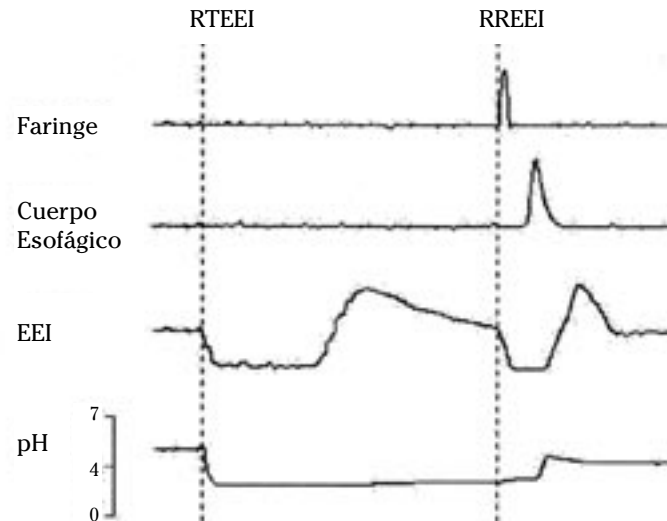
bles del 60-90% de los episodios de reflujo patológico y conllevarían habitualmente una ERGE leve<sup>9</sup>.

### **Hernia de hiato**

La hernia de hiato (HH), definida como desplazamiento de la unión esofagogástrica por encima del hiato esofágico del diafragma y que incluye una porción mayor o menor del estómago, ha sido implicada en la patogenia de la ERGE. Su importancia relativa ha variado con el tiempo, pasando de ser el factor patogénico casi único en épocas anteriores a la introducción de los estudios funcionales del tubo digestivo, a permanecer en el olvido cuando la manometría esofágica permitió conocer la importancia de la hipotonía del EEI en el reflujo patológico. Más recientemente, la hernia hiatal ha vuelto a recobrar relevancia en la patogenia de la ERGE.

Entre las evidencias que confirman la importancia de la HH cabe destacar las siguientes:

- La HH está presente en 54-90% de los pacientes con esofagitis por reflujo y en un



**Figura 3.** Esquema de un registro simultáneo de manometría esofágica y pH-metría que muestra el descenso del valor del pH tras una RTEEI (Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior) no precedida de deglución (ausencia de onda de contracción faríngea) y el regreso a valores basales tras una RREEI (Relajación regular del esfínter esofágico inferior). EEI: Esfínter esofágico inferior.

76% de los pacientes con esófago de Barrett, frente a 8-60% en individuos sanos.

- La presencia de una HH es la variable que mejor predice la frecuencia de episodios de reflujo registrados mediante pH-metría al analizar mediante análisis de regresión logística la contribución de diferentes variables potencialmente relacionadas con el reflujo. En este análisis la intensidad del reflujo se correlacionaba con la extensión axial de la hernia, es decir con su tamaño<sup>10</sup>.

- Entre los pacientes con ERGE, aquellos que presentan una HH tienen una pH-metría más patológica<sup>11</sup>.

La HH favorece el desarrollo de la ERGE a través de los siguientes mecanismos:

- Pérdida del soporte extrínseco del diafragma crural sobre el EEI.

- Interacción con un EEI hipotónico, intensificando el grado de incompetencia de la barrera anti-reflujo y aumentando la frecuencia de RTEEI.

- Dificultando el aclaramiento esofágico mediante el desarrollo del fenómeno del re-reflujo, por el cual, el contenido ácido retenido en la hernia tras un episo-

odio de reflujo volvería nuevamente al esófago tras una relajación transitoria del EEI.

Finalmente, la disfunción del aclaramiento esofágico, relacionada fundamentalmente con trastornos del peristaltismo esofágico y, en menor medida, con la reducción de la secreción salivar y el fenómeno de re-reflujo que condiciona la hernia de hiato cuando está presente, puede contribuir al desarrollo de la ERGE<sup>7,9,12</sup>. Además, no podemos dejar de mencionar el papel que la sensibilidad visceral esofágica, aumentada en determinados individuos, juega en la aparición de síntomas de reflujo, incluso en pacientes con tiempo de exposición al ácido normal<sup>13</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de las manifestaciones clínicas de la ERGE es amplísimo. Clásicamente, los síntomas causados por la ERGE se clasifican en síntomas típicos y síntomas atípicos o manifestaciones extraesofágicas (Tabla 1).

### Síntomas típicos

#### *Pirosis*

La pirosis (sensación de ardor o quemazón que surge del estómago y puede

**Tabla 1.** Síntomas de ERGE.

#### **Síntomas típicos**

Pirosis  
Regurgitación  
Disfagia  
Odinofagia

#### **Síntomas atípicos o manifestaciones extraesofágicas**

Dolor torácico  
Manifestaciones otorrinolaringológicas:  
- Laringitis posterior  
- Otras: faringitis, sinusitis, globo faríngeo, laringospasmo...  
Manifestaciones respiratorias:  
- Tos crónica  
- Asma bronquial  
- Otros: neumonitis recidivante, fibrosis pulmonar...  
Manifestaciones orales:  
- Erosiones dentales  
- Quemazón oral

irradiarse por el área retroesternal hacia el cuello) se considera el síntoma más común de la ERGE. No obstante, la ausencia de un patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad, como se ha comentado con anterioridad, no permite conocer con certeza la capacidad predictiva de este síntoma<sup>14</sup>. La pirosis aparece unos 30-60 minutos después de la ingesta y suele aliviarse con la toma de antiácidos, aunque sea sólo de forma transitoria. Cuando es muy intensa el paciente puede percibirla como dolor en epigastrio o bien a nivel retroesternal. Se sabe que no existe una buena correlación entre la intensidad de la pirosis y la severidad de las lesiones esofágicas<sup>15</sup>. Así, hasta la mitad de los pacientes con síntomas típicos de reflujo no presentan lesiones de esofagitis en la endoscopia y, por otro lado, en casi el 10% de los sujetos asintomáticos de la población general, puede evidenciarse una esofagitis cuando se les realiza una endoscopia<sup>16</sup>. Por último, no es infrecuente encontrarse en la práctica clínica habitual, enfermos con ERGE grave (esófago de Barrett o estenosis esofágica) que están asintomáticos o presentan síntomas leves.

#### **Regurgitación**

La regurgitación ácida es un síntoma muy específico de ERGE, aunque menos frecuente que la pirosis. Consiste en el paso de material contenido en el estómago a la boca, bien de forma espontánea o desencadenado por determinadas posturas que aumentan la presión intraabdominal. Es típico que aparezca al inclinarse hacia delante o en decúbito lateral derecho. Cuando se producen episodios de regurgitación nocturna, pueden manifestarse en el paciente en forma de disnea o de crisis de tos de tipo irritativo.

#### **Disfagia**

Se considera como disfagia, la sensación de que el alimento se detiene en su paso desde la boca hasta el estómago. En la ERGE, la disfagia puede deberse a una alteración de la motilidad esofágica (hipoperistaltismo esofágico que dificulta la progresión del bolo alimenticio) o a la existencia de una lesión orgánica, bien sea una esofagitis o una estenosis péptica. En el primer caso, el paciente suele presentar

una disfagia paradójica (para líquidos exclusivamente o simultáneamente para sólidos y para líquidos) mientras que cuando hay lesiones esofágicas, la disfagia es progresiva, inicialmente para sólidos y posteriormente para líquidos. En algunos pacientes la disfagia puede relacionarse con la presencia de un anillo de Schatzki cuyo origen se ha relacionado con el reflujo. Finalmente, no hay que olvidar que los pacientes con ERGE pueden desarrollar un esófago de Barrett sobre el que puede asentarse un adenocarcinoma esofágico cuya principal manifestación clínica es la disfagia. Por ello ante todo paciente con síntomas de ERGE y disfagia, es necesario realizar siempre una endoscopia.

#### **Odinofagia**

La odinofagia se define como una deglución dolorosa a nivel retroesternal y hay que señalar, que no es un síntoma habitual de la ERGE. Habitualmente la odinofagia se manifiesta por un dolor de intensidad leve, aunque en determinadas circunstancias, puede ser intenso, dificultando incluso la alimentación del paciente. Su presencia suele indicar bien la existencia de una esofagitis, generalmente grave, o bien la aparición de contracciones sincrónicas o terciarias y es indicación de realizar una endoscopia.

#### **Manifestaciones extraesofágicas de la ERGE**

El número de enfermedades o de síntomas incluidos en este grupo, es muy elevado y pueden afectar al árbol respiratorio, al área otorrinolaringológica y a la cavidad oral. El principal problema en el manejo de estos síntomas es la dificultad existente para establecer, de manera individual, una relación causal con la ERGE.

En primer lugar, la ERGE es muy prevalente en la población general, lo que hace muy probable la asociación casual con otras enfermedades. En segundo lugar, con alguna frecuencia, estos pacientes, no presentan síntomas típicos de la ERGE y además las exploraciones que valoran la presencia de reflujo gastroesofágico o sus consecuencias (pH-metría de 24h y endoscopia), suelen ser normales o demuestran alteraciones de escasa relevancia, lo que

hace difícil reconocer la presencia de un reflujo gastroesofágico patológico. En tercer lugar, si bien es cierto que el reflujo gastroesofágico se asocia con una frecuencia mayor a la esperada con estas enfermedades, esto no asegura que sea su causa, pudiendo ser incluso su consecuencia. Éste es el caso, por ejemplo, del asma bronquial, en el que los cambios previstos toracoabdominales y la medicación utilizada podrían ser causa de la aparición de un reflujo gastroesofágico patológico. Finalmente, las manifestaciones extraesofágicas pueden estar causadas por otros múltiples factores, lo que hace más difícil la interpretación de la respuesta al tratamiento anti-secretor, sea ésta favorable o no.

Dentro de las manifestaciones extraesofágicas, las más ampliamente estudiadas han sido la tos crónica, el asma bronquial y la laringitis posterior. En estos tres casos, se aconseja una evaluación inicial por parte del otorrinolaringólogo o del neumólogo y en caso de descartarse patología específica, realizar un estudio digestivo que incluye una endoscopia y unas pruebas funcionales (manometría y pH-metría de 24 horas). La normalidad de estas pruebas no descarta la existencia de reflujo patológico, aunque lo hace menos probable. Posteriormente, debe iniciarse tratamiento antisecretor con omeprazol a dosis de 40 mg/día durante 3-6 meses y valorar la respuesta clínica. Si se consigue la desaparición de los síntomas o la curación de la lesión (en el caso de la laringitis posterior), debe suspenderse el tratamiento, ya que sabemos que muchos pacientes no presentarán recidiva o lo harán después de algún tiempo. En caso de recidiva clínica se indicará tratamiento de mantenimiento.

En los pacientes con mala respuesta al tratamiento, algunos autores aconsejan la realización de pH-metría de 24h con medicación, para comprobar si se ha conseguido una antisecreción correcta y de no ser así, se incrementará la dosis de IBP<sup>17</sup>.

Dentro de las manifestaciones extraesofágicas, el dolor torácico, merece una especial consideración, ya que en ocasiones es una entidad de difícil manejo clínico. Es un síntoma, generalmente alarman-

te, que puede estar causado por un amplio espectro de procesos que van desde graves enfermedades cardiovasculares a procesos banales de origen musculoesquelético. La anamnesis, en algunas ocasiones, puede ayudar a orientar sobre un posible origen digestivo, de forma que el dolor torácico relacionado con el reflujo es frecuente que sea posprandial o en decúbito, no suele acompañarse de síntomas vegetativos, presenta una mejoría clínica clara con la ingesta o la toma de antiácidos, y en ocasiones se acompaña de síntomas típicos de ERGE. Una vez descartado adecuadamente el origen cardiovascular del dolor, puede plantearse un estudio digestivo con endoscopia y exploraciones funcionales. Sabemos que entre el 10 y el 30% de los pacientes que son sometidos a un estudio cardiológico por dolor torácico de tipo anginoso, presentan una valoración dentro de los límites normales, incluyendo estudios angiográficos, lo que supone un importante grupo de enfermos que serán subsidiarios de estudio digestivo para intentar diagnosticar una patología que justifique su dolor.

## COMPLICACIONES DE LA ERGE

Las complicaciones más habitualmente asociadas a la ERGE son: el esófago de Barrett, la estenosis esofágica, la hemorragia digestiva, la úlcera esofágica y más raramente, el adenocarcinoma de esófago.

### Esófago de Barrett

El esófago de Barrett se define como la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa del esófago distal. La prevalencia estimada en pacientes con ERGE es de un 3-4%<sup>18</sup>.

Los pacientes con ERGE tienen una mayor probabilidad de presentar esófago de Barrett cuanto menor es la edad de inicio de la clínica, mayor es la duración de la sintomatología y existen episodios de reflujo nocturno más graves. Además la prevalencia de esófago de Barrett es mayor en los varones y su incidencia aumenta con la edad. Numerosas publicaciones han demostrado que el esófago de Barrett se asocia a un incremento de ries-

go del adenocarcinoma de esófago que se estima entre un 0,5 y un 1% anual<sup>19</sup>.

Se considera esófago de Barrett largo cuando la afectación es mayor de 3 cm y esófago de Barrett corto cuando es menor de 3 cm. Ambas entidades comparten una fisiopatología común, pero, aunque los estudios no son absolutamente concluyentes, parece que el riesgo de degeneración neoplásica en el tipo corto puede ser menor<sup>20</sup>.

En los pacientes con esófago de Barrett, se aconseja seguimiento endoscópico, con el objetivo fundamental de detectar precozmente la displasia, que es un marcador de riesgo de malignización del epitelio metaplásico, aunque carecemos de estudios en los que se demuestre que con esta medida se reduzca la mortalidad de estos pacientes.

Actualmente, la estrategia más ampliamente aceptada consiste en realizar una endoscopia inicial con toma de biopsias de los cuatro cuadrantes, cada dos centímetros a lo largo del todo el trayecto de mucosa metaplásica. Si el estudio anatomopatológico demuestra la existencia de inflamación que interfiere en la valoración de la displasia, se debe realizar un tratamiento antisecretor potente durante 8-12 semanas y posteriormente repetir la toma de biopsias.

En los pacientes con esófago de Barrett en los que no se detecta displasia, sería conveniente proseguir con controles cada tres o cinco años<sup>21</sup>. En aquellos con displasia de bajo grado, es aconsejable la realización de dos endoscopias con toma de biopsias, consecutivas, separadas por el intervalo de 6 meses y proseguir luego con endoscopias anuales<sup>22</sup>.

Por último, la actitud ante el hallazgo de un foco de displasia de alto grado es motivo de controversia. Algunos autores, consideran que tras la confirmación del diagnóstico de displasia de alto grado por un segundo patólogo experto, dada la elevada prevalencia de adenocarcinoma en estos pacientes (35-40%), la esofaguectomía sería la opción más recomendable. Otros autores, defienden por el contrario, que con un meticuloso programa de biopsias (más de 35-40 por exploración), pue-

den llegar a diferenciar los focos de displasia de alto grado de los de carcinoma y proponen únicamente esofaguectomía cuando en dicho seguimiento se detecta carcinoma. Según estos autores, la elevada morbilidad de la esofaguectomía, así como la historia natural variable de la displasia de alto grado, justificarían esta estrategia conservadora. En los pacientes con displasia de alto grado con riesgo quirúrgico elevado, se pueden considerar las terapias ablativas endoscópicas.

### **Estenosis**

La estenosis péptica del esófago es una complicación relativamente frecuente de la ERGE. Se ha calculado que llegan a padecerla entre un 10 y un 15% de los pacientes diagnosticados de esofagitis, aunque probablemente con la aparición de los IBP, esta cifra haya disminuido considerablemente. Se ha demostrado que entre los factores que predisponen a la aparición de estenosis, están la edad avanzada, la historia prolongada de reflujo y la coexistencia de un trastorno motor esofágico severo asociado<sup>23</sup>.

### **Hemorragia**

La hemorragia digestiva es una complicación rara del ERGE. Puede tratarse de una hemorragia macroscópica o de un sangrado crónico microscópico, manifestado por la aparición de anemia ferropénica.

## **DIAGNÓSTICO**

### **Síntomas**

En el diagnóstico de la ERGE es fundamental la realización de una correcta anamnesis. Los pacientes que presentan síntomas típicos de la ERGE pueden ser diagnosticados perfectamente a través de la historia clínica y generalmente no requieren otras investigaciones<sup>24</sup>.

Se estima que cuando la pirosis y la regurgitación ácida son los síntomas predominantes, la probabilidad de que el paciente presente un reflujo patológico es de aproximadamente un 70%.

Diversos estudios realizados en atención primaria han analizado la concordan-



cia entre los síntomas de pirosis y regurgitación y el diagnóstico endoscópico (prueba no considerada como patrón oro) y sus resultados demuestran que los médicos de atención primaria son capaces de diagnosticar la ERGE a partir de los síntomas de manera bastante precisa<sup>25</sup>.

### Ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones

El ensayo empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) es útil para el diagnóstico de la ERGE y es ventajoso en cuanto a simplicidad y tolerancia respecto a la endoscopia. Se aconseja administrar un IBP a dosis estándar durante 2-4 semanas.

La utilización de un tratamiento con IBP cuando se compara con la endoscopia y la pH-metría de 24 horas, tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 55% en el diagnóstico de la ERGE<sup>26</sup>. La sensibilidad del tratamiento empírico parece aumentar cuando se utilizan dosis altas de IBP (omeprazol 20mg/12h durante 1 ó 2 semanas).

### Endoscopia

Es la técnica de elección para evaluar la presencia de esofagitis<sup>27</sup>, pero su sensibilidad para el diagnóstico de la ERGE es baja ya que en más del 50% de los pacien-

tes que padecen pirosis dos o más veces por semana, no se encuentran lesiones endoscópicas.

Además, la baja probabilidad de desarrollar una complicación esofágica en pacientes con síntomas típicos de ERGE, no justifica realizar una endoscopia de forma sistemática. Por ello, existe un consenso claro de que la gastroscopia no debe realizarse en todos los pacientes que aquejan síntomas típicos de ERGE.

La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda realizar la endoscopia en las siguientes situaciones<sup>28</sup>:

- Presencia de disfagia o odinofagia
- Síntomas que persisten o progresan a pesar del tratamiento
- Síntomas extraesofágicos
- Síntomas esofágicos en pacientes inmunodeprimidos
- Presencia de masa, estenosis o úlceras en esofagograma previo, hemorragia digestiva, anemia ferropénica o pérdida de peso.

Para valorar los hallazgos endoscópicos, durante muchos años se ha utilizado la clasificación de Savary-Miller (Tabla 2), aunque actualmente existen tendencia a utilizar la Clasificación de Los Angeles (Tabla 3).

**Tabla 2.** Clasificación de Savary-Miller (severidad endoscópica de la esofagitis).

GRADO I	Lesión única, erosiva o exudativa, oval o lineal, limitada a un solo pliegue longitudinal.
GRADO II	Lesión no circular, con erosiones o exudados múltiples, limitada a más de un pliegue longitudinal, con o sin confluencia.
GRADO III	Lesión circular erosiva o exudativa.
GRADO IV	Lesiones crónicas: úlceras, estenosis o esófago corto, aislado o asociado a lesiones de grado III.
GRADO V	Epitelio de Barrett, aislado o asociado a lesiones de grado I-IV.

**Tabla 3.** Clasificación de Los Angeles (severidad endoscópica de la esofagitis).

GRADO A.	Una (o más) lesiones de la mucosa, inferiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.
GRADO B.	Una (o más) lesiones de la mucosa, superiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.
GRADO C.	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se continúan entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa, pero los cuales se limitan a menos del 75% de la circunferencia.
GRADO D.	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se limitan al menos al 75% de la circunferencia.

La endoscopia de seguimiento es generalmente innecesaria, recomendándose en los pacientes que no responden al tratamiento, ante la presencia de úlceras esofágicas, cuando son necesarias biopsias y/o citologías adicionales para clarificar el diagnóstico y en el seguimiento del esófago de Barrett.

### Exploraciones funcionales

La pH-metría ambulatoria de 24h es la exploración que ofrece mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la ERGE. Aunque la prueba no proporciona información acerca de la causa del reflujo, ni aporta datos de interés pronóstico, permite cuantificar la exposición al ácido del esófago, analizar su capacidad de aclaramiento, además de dar información cualitativa al poder conocer la asociación de los episodios de reflujo con los síntomas<sup>29</sup>. Hay que tener en cuenta que esta técnica tampoco es lo suficientemente sensible como para considerarla patrón oro en el diagnóstico de la ERGE. Se sabe que hasta un 25% de los pacientes con esofagitis documentada por endoscopia puede tener un registro pH-métrico normal<sup>30,31</sup>.

Esta técnica se utiliza fundamentalmente para confirmar la sospecha de RGE en pacientes que no responden al tratamiento empírico y presentan endoscopia normal. Otras indicaciones aceptadas por diferentes autores y sociedades científicas son:

- Pacientes con endoscopia normal que van a ser considerados para cirugía antirreflujo.
- Pacientes en los que se sospecha recidiva del RGE tras cirugía antirreflujo.
- Pacientes con síntomas atípicos.

La manometría esofágica ha sido considerada como una exploración imprescindible en la evaluación prequirúrgica de la cirugía anti-reflujo con el fin de evitar problemas de disfagia en aquellos pacientes con presencia de hipomotilidad en los que se debería realizar funduplicaturas ajustadas a sus características<sup>32</sup>. Esta indicación de la manometría ha sido cuestionada en un estudio reciente<sup>33</sup> según el cual la valoración manométrica del peristaltismo esofágico no es capaz de predecir la eficacia

de la cirugía o el desarrollo posterior de disfagia y tiene poca o nula influencia para la elección de la técnica quirúrgica. No obstante, se suele realizar antes de la colocación de la sonda de pH-metría, para localizar correctamente la posición del EEI.

### Estudio baritado del tracto digestivo superior

La sensibilidad y la especificidad de la radiología baritada del tracto digestivo superior son muy bajas y en la actualidad no tiene ningún valor en el diagnóstico de la ERGE.

### Tratamiento de la ERGE

El tratamiento de los pacientes diagnosticados de ERGE presenta cierto grado de complejidad debido al amplio rango de severidad y manifestaciones clínicas con que se puede presentar, a la presencia ocasional de complicaciones y a la diversidad de alternativas terapéuticas disponibles. De ahí los esfuerzos dirigidos a la elaboración de estrategias de manejo clínico y al desarrollo de algoritmos que sirvan como guía en la práctica clínica diaria, homogeneizando las pautas de actuación ante estos pacientes. Cabe destacar, en este sentido, las directrices que por consenso y tras un análisis exhaustivo de la evidencia disponible, fueron señaladas por los miembros del *Genval Workshop Report*<sup>4</sup> y que han sido tomadas en consideración en la elaboración de guías prácticas para el manejo de la ERGE<sup>24</sup>.

Los objetivos que persigue el tratamiento de la ERGE son: el alivio de los síntomas y la curación de las lesiones, la prevención de las recidivas y de las complicaciones y la mejora en la calidad de vida de los pacientes. Estos objetivos deben alcanzarse tratando de minimizar los costes necesarios y los posibles efectos adversos, a la vez que maximizando los recursos disponibles.

A continuación trataremos de desarrollar las distintas opciones terapéuticas (tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico y tratamiento endoscópico), con especial acento en las dos primeras, dado que el tratamiento endoscópico se

encuentra todavía en sus albores y, hoy por hoy, debe considerarse como una terapéutica en fase experimental.

### Tratamiento farmacológico

Dado el importante papel patogénico atribuido a las relajaciones transitorias del EEL en la ERGE parece lógico dirigir los esfuerzos al desarrollo de fármacos capaces de reducir la frecuencia y duración de estos episodios. Si bien se han ensayado varias drogas como baclofén, loxiglumide y otras<sup>34</sup> que han mostrado su capacidad de reducir el número de relajaciones transitorias y por tanto el número de episodios de reflujo, su eficacia en el control de los síntomas no ha sido demostrada. Por ello, el enfoque terapéutico actual se dirige preferentemente a recuperar el equilibrio entre factores agresivos y defensivos al nivel de la mucosa esofágica, modificando la composición del material refluído desde el estómago y reduciendo la exposición del esófago al ácido.

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento del reflujo se encuadran en tres grupos terapéuticos: antiácidos, procinéticos y antisecretores (Tabla 4). La

eficacia clínica relativa de cada uno de estos grupos ha sido comparada en múltiples estudios controlados que han permitido establecer una jerarquía de mayor a menor potencia terapéutica (Fig. 4).

A modo de síntesis de los resultados de dichos estudios puede concluirse que los IBPs son los fármacos más eficaces, tanto en el tratamiento inicial como a largo plazo, y ofrecen el mejor perfil de coste-eficacia. Entre ellos, esomeprazol se ha mostrado ligeramente superior al resto en los estudios controlados disponibles<sup>35</sup>, no habiéndose observado diferencias significativas, en cuanto a eficacia, entre los restantes fármacos de este grupo (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol).

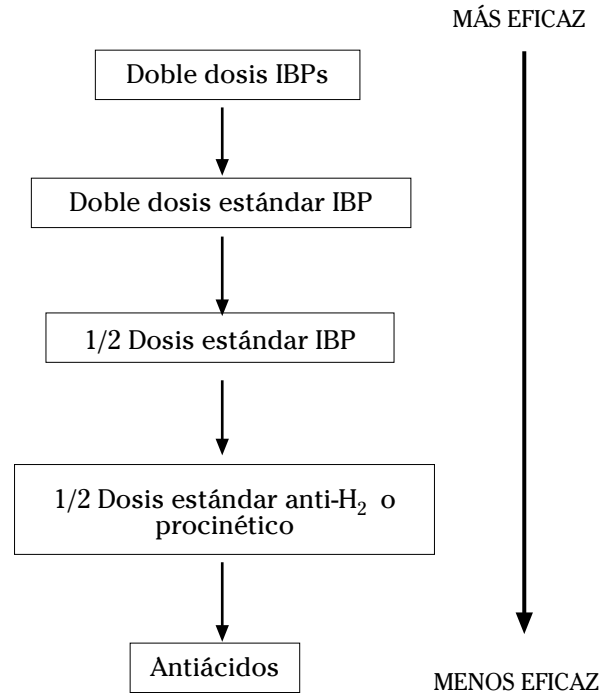
Partiendo de las premisas anteriores distinguiremos tres niveles de tratamiento: el tratamiento de los síntomas leves, el tratamiento inicial de la ERGE y el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento de la ERGE.

Dedicaremos además una breve reseña al tratamiento de alguna de las complicaciones de la ERGE como es el esófago de Barrett y la estenosis esofágica péptica, así como al tratamiento de las manifestacio-

**Tabla 4.** Grupos farmacológicos en el tratamiento de la ERGE.

ANTIÁCIDOS Y ALGINATOS	
PROCINÉTICOS	Cisaprida
	Cinitaprida
	Domperidona
	Metoclopramida
ANTISECRETORES	Anti- H <sub>2</sub>
	Cimetidina
	Ranitidina
	Nizatidina
	Famotidina
Roxatidina	
IBPs	Omeprazol
	Lansoprazol
	Pantoprazol
	Rabeprazol
	Esomeprazol

Anti- H<sub>2</sub>: Antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de la histamina.  
IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.



**Figura 4.** Jerarquía de eficacia de los fármacos utilizados en la ERGE. IBPs: Inhibidores de la bomba de protones. Anti-H<sub>2</sub>: Antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de la histamina.

nes extra-esofágicas de la ERGE, y abordaremos finalmente el controvertido tema de la actitud ante la presencia de *Helicobacter pylori* en esta enfermedad.

#### **Tratamiento de los síntomas leves de reflujo**

Aquellos pacientes que presentan síntomas leves y ocasionales de reflujo, y que no satisfacen los criterios para definir sus síntomas como ERGE, pueden ser tratados con antiácidos asociando alguna modificación dietética aceptable para el paciente. Otras medidas referentes al estilo de vida, como la pérdida ponderal, el abandono del hábito tabáquico y la elevación de la cabecera de la cama, resultan de muy dudosa utilidad y no se dispone de evidencia que sustente su recomendación rutinaria<sup>36</sup>.

#### **Tratamiento inicial**

La jerarquía en razón de la eficacia de los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la ERGE está bien establecida (Fig. 4), tanto para el tratamiento inicial como para el tratamiento a largo plazo.

Tradicionalmente el tratamiento de la ERGE ha sido abordado con una estrategia “ascendente” (*step up*), recomendándose inicialmente el tratamiento con antiácidos y medidas higiénico-dietéticas, para posteriormente, en caso de fracaso, indicar de forma progresiva fármacos más potentes en su acción terapéutica (procinéticos, anti-H<sub>2</sub>, IBPs) hasta obtener el control de los síntomas. Sin embargo, la reunión de consenso de *Genval Workshop Report* realizó una evaluación de la información disponible sobre la eficacia de los antiácidos y de las medidas higiénico-dietéticas para

rechazarlos como tratamiento inicial en los pacientes con ERGE, con independencia de la existencia o no de esofagitis<sup>4</sup>. Además, este tipo de estrategia ascendente ha sido cuestionada también ante la evidencia de que la respuesta obtenida con los IBPs es superior y más rápida que la obtenida con los anti-H<sub>2</sub>, y aunque el coste del tratamiento con IBPs podría argumentarse contra su uso como tratamiento inicial, varios estudios han demostrado que los IBPs resultan más eficaces en función del coste que los anti-H<sub>2</sub><sup>4</sup>.

En la mayoría de los pacientes la dosis estándar de los diferentes IBPs es eficaz, si bien existe un grupo minoritario de pacientes en los que se precisará doblar la dosis para obtener la misma respuesta<sup>37</sup>. Aunque existe escasa información del uso de dosis superiores, probablemente un grupo de pacientes refractarios a los IBPs puedan beneficiarse de la administración de dosis más altas de estos fármacos<sup>38</sup>.

En conclusión, el tratamiento inicial ERGE debe ser en la mayoría de los casos un IBP a dosis estándar y en un grupo minoritario de pacientes se requerirá doblar la dosis para controlar los síntomas.

### **Tratamiento de mantenimiento**

Dado que la ERGE es una enfermedad crónica y recurrente, una vez obtenido el control inicial de la enfermedad es necesario establecer estrategias terapéuticas a largo plazo con el objetivo de evitar la reaparición de los síntomas y de prevenir la aparición de complicaciones, todo ello con el mínimo coste posible.

En el tratamiento a largo plazo, los IBPs también se han mostrado superiores a los anti-H<sub>2</sub> administrados solos o asociados a procinéticos<sup>39</sup>. Los procinéticos (cisaprida, cinitaprida, domperidona, metoclopramida), administrados solos, tienen un papel muy limitado en el tratamiento de la ERGE. Sin embargo, aunque no se dispone de evidencia científica, la observación clínica ha llevado a algunos autores a recomendar los procinéticos en pacientes en los que domina la regurgitación como síntoma de reflujo<sup>23</sup>. Los efectos adversos cardiovasculares descritos con cisaprida han restringido más, si cabe, el uso de este procinético<sup>40</sup>.

En razón de las características individuales de cada paciente, la estrategia terapéutica a largo plazo incluye las siguientes pautas de actuación:

#### ***Retirada del tratamiento***

La proporción de pacientes que se mantiene en remisión tras la retirada del tratamiento varía notablemente según las series pero, siendo reducida, tiene la suficiente entidad como para justificar un intento de suspender el tratamiento en pacientes sin esofagitis o con esofagitis leve (grados I y II de Savary Miller o A y B de Los Angeles). Por el contrario, no se recomienda realizar este ensayo de retirada en aquellos que presenten esofagitis grado III-IV de Savary Miller o C y D de Los Angeles por la alta probabilidad de recurrencia<sup>4,41</sup>.

#### ***Continuación del tratamiento inicial***

Aquellos pacientes con esofagitis severa serían candidatos a esta estrategia dada la alta probabilidad de recidiva tal como se ha señalado anteriormente<sup>4</sup>.

#### ***Tratamiento en pauta descendente (step down)***

Se trata de reducir la intensidad de tratamiento siguiendo en orden descendente la escala jerárquica de eficacia (Fig. 4), hasta encontrar la dosis mínima eficaz.

#### ***Tratamiento a demanda o intermitente***

Esta pauta se aproxima al uso que muchos pacientes con ERGE hacen de los fármacos antisecretores y conlleva una reducción en el coste si se compara con la pauta de tratamiento continuo, habiéndose mostrado eficaz en el mantenimiento de la remisión. Puede plantearse como ciclos cortos (2-4 semanas) de tratamiento o como tratamiento día a día, en función de la presencia de síntomas. Lógicamente esta pauta es aplicable a pacientes con ERGE sin esofagitis o con esofagitis leve, y no a pacientes con esofagitis severa<sup>42</sup>. El omeprazol se ha mostrado superior a ranitidina cuando se utiliza esta estrategia<sup>39</sup>.

#### ***Tratamiento del esófago de Barrett***

Es conocido que los pacientes con esófago de Barrett presentan un mayor grado

de exposición ácida por lo que pueden precisar dosis altas de IBPs para un mejor control de los síntomas<sup>43</sup>. Existe alguna evidencia a favor de que una eficaz terapia anti-reflujo, que reduzca la exposición al ácido, puede reducir el riesgo de transformación maligna<sup>44</sup>. No se han observado diferencias en las tasas de malignización entre el tratamiento médico y el quirúrgico<sup>45</sup>.

Las técnicas de ablación de la mucosa de Barrett con o sin displasia (coagulación con argón plasma, resección endoscópica y terapia fotodinámica) si bien resultan prometedoras, se encuentran en fase de investigación y están por definir las técnicas más adecuadas y las indicaciones de las mismas<sup>46</sup>.

#### **Tratamiento de la estenosis esofágica péptica**

Los pacientes que desarrollan una estenosis esofágica como complicación de su ERGE son, en principio, subsidiarios de dilatación endoscópica. Una vez realizada esta, los pacientes deben recibir tratamiento de mantenimiento con antisecretores a dosis doble para evitar la reestenosis<sup>47</sup>.

#### **Tratamiento de síndromes extradigestivos relacionados con la ERGE**

Como se ha comentado en el apartado referente a las manifestaciones clínicas, algunos pacientes son referidos al digestólogo por síntomas propios de otras especialidades (Cardiología, Neumología, ORL, etc.) con el fin de confirmar o descartar la relación de dichos síntomas o síndromes con la ERGE. En estos casos el objetivo del tratamiento no será el alivio de síntomas típicos de reflujo sino el de aquellas manifestaciones extradigestivas con las que la enfermedad por reflujo puede presentarse.

##### ***Dolor torácico no coronario***

El tratamiento con IBPs además de obtener una respuesta favorable resulta útil para el diagnóstico de estos pacientes pudiendo atribuir a la ERGE el origen de sus síntomas<sup>48</sup>.

##### ***Tos crónica por reflujo***

El tratamiento de las manifestaciones extradigestivas de la ERGE no puede

superponerse al de las manifestaciones esofágicas y los estudios disponibles<sup>49</sup> demuestran que son necesarias dosis más altas de IBPs para obtener el control de la tos, con resultados generalmente poco brillantes (30-35%) en cuanto a porcentajes de pacientes que obtienen alivio de la tos. Algunos estudios no controlados refieren buenos resultados de la funduplicatura<sup>50</sup>.

##### ***Asma bronquial***

La eficacia del tratamiento médico es muy limitada en este grupo de pacientes, no obteniendo la mayoría de ellos beneficios aparentes en su sintomatología respiratoria, con la excepción de algún grupo de difícil identificación<sup>51</sup>.

##### ***Laringitis posterior***

El tratamiento farmacológico con IBPs mejora los síntomas y las lesiones de estos pacientes<sup>52</sup> aunque algún estudio controlado no ha demostrado eficacia superior al placebo a pesar de utilizarse dosis dobles de la estándar<sup>53</sup>.

#### **Helicobacter pylori y ERGE**

Existe una importante controversia, no resuelta hasta ahora, entre los partidarios de la erradicación del *Helicobacter pylori* en aquellos pacientes que van a ser sometidos a tratamiento prolongado con IBPs por ERGE y aquellos que defienden la opción contraria.

El desarrollo de gastritis atrófica como lesión preneoplásica observada en pacientes portadores de *H. pylori* tratados de forma continuada con IBPs sería el argumento de más peso que aportan los primeros.

La insuficiente evidencia sobre el desarrollo de gastritis atrófica, con estudios que contradicen dicho aserto, así como la observación de que el *H. pylori* pudiera proteger del desarrollo de ERGE y sus complicaciones en algunos pacientes son las razones esgrimidas por los contrarios a la erradicación<sup>54-56</sup>.

#### **Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico está dirigido a reconstruir la barrera anti-reflujo que se encuentra alterada en los pacientes afecta-

dos por esta enfermedad. Desde el punto de vista patogénico, el tratamiento con cirugía anti-reflujo resulta más lógico que el tratamiento médico, dado que es en la disfunción de la barrera donde subyace el mecanismo patogénico principal de la enfermedad.

La técnica quirúrgica universalmente aceptada es la funduplicatura, con sus diferentes variantes (total, parcial, etc.). El abordaje puede realizarse por cirugía abierta o por vía laparoscópica, técnica que ha adquirido gran predicamento en los últimos años, dado que, entre otras ventajas, reduce significativamente la estancia hospitalaria<sup>57</sup>. Esta técnica precisa una curva de aprendizaje definida por lo que la experiencia del cirujano es un factor determinante en los resultados obtenidos a corto y largo plazo<sup>58</sup>. Los datos disponibles en la actualidad no son concluyentes aunque sugieren que los resultados de la cirugía laparoscópica son similares a los del abordaje tradicional en cuanto a alivio sintomático<sup>59</sup>.

El tratamiento quirúrgico obtiene resultados similares al tratamiento médico en pacientes con esofagitis, si bien la cirugía puede superar a medio y largo plazo al tratamiento médico en los estudios disponibles de coste-efectividad<sup>60, 61</sup>.

La mortalidad operatoria es inferior al 0,5% y la morbilidad ronda el 5% siendo la disfagia y la dificultad para eructar y vomitar, entre otros, los síntomas referidos con más frecuencia tras la intervención<sup>62</sup>.

Son indicaciones del tratamiento quirúrgico:

- La recidiva precoz en un paciente joven que responde al tratamiento médico y desecha el tratamiento farmacológico de por vida.

- El fracaso del tratamiento médico con persistencia de los síntomas o de las lesiones endoscópicas aunque el paciente esté asintomático, así como la existencia de complicaciones frecuentes (hemorrágicas, respiratorias, etc.).

- La intolerancia al tratamiento farmacológico<sup>63</sup>.

El paciente debe ser informado de las ventajas e inconvenientes del tratamiento

quirúrgico así como de los resultados propios del hospital en el que va a ser intervenido dado que estos pueden variar sensiblemente entre un centro y otro, sobre todo cuando se trata de cirugía por vía laparoscópica<sup>64</sup>.

### Tratamiento endoscópico

Hasta la actualidad son varias las técnicas de tratamiento endoscópico que se han desarrollado para el tratamiento de la ERGE. Se trata de técnicas que al igual que la funduplicatura quirúrgica pretenden restablecer la función de barrera anti-reflujo, actuando al nivel de la unión esófago-gástrica.

Las principales modalidades de tratamiento endoscópico son: la gastroplastia endoscópica (con diferentes sistemas desarrollados para efectuar la aplicación), la liberación de radiofrecuencia en la unión esófago-gástrica, la inyección de polímeros a nivel del cardias y la colocación de prótesis expandible de hidrógeno en la unión esófago-gástrica<sup>65</sup>.

Hoy por hoy, deben ser consideradas como técnicas en fase experimental, a desarrollar en centros de referencia. Se requieren amplios estudios controlados que permitan asignar a estos procedimientos novedosos su espacio propio dentro de las alternativas terapéuticas en la ERGE.

### BIBLIOGRAFÍA

1. RUTH M, MANSSON I, SANDBERG N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 73-81.
2. LOCKE GR, TALLY NJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
3. STANGHELLINI V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Supl.): 20-28.
4. DENT J, BRUN J, FENDRICK AM, FENNERTY MB, JANSSENS J, KAHRIKAS PJ et al. An evidence-based appraisal of reflux disease

- management. The Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Supl 2): S1-S16.
5. Anónimo. Systematic review of PPI and H2A in GORD. Bandolier, 1997 <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/bandopubs/gordf/gord.html>.
  6. KAHRILAS PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 467-486.
  7. KAHRILAS PJ. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. En *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. Sleisenger & Fordtran. Editorial Médica panamericana. 1998: 533-557.
  8. BARHAM CP, GOTLEY DC, ALDERSON D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36: 505-510.
  9. HOLLOWAY RH. The antireflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 681-699.
  10. SONTAG SJ, SCHNELL TG, MILLER TQ, NEMCHAUSKY B, SERLOWSKY R, O'CONNELL S et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 628-643.
  11. OTT DJ, GLAUSER SJ, LEDBETTER MJ, CHEN MY, KOUFMAN JA, GELFAND DW. Association of hiatal hernia and gastroesophageal reflux: correlation between presence and size of hiatal hernia and 24-hour pH monitoring of the esophagus. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 557-559.
  12. CAMERON AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatus hernia. *Gastroenterology* 1998; 114: G0338.
  13. MEARIN F. Sensibilidad visceral y ERGE: ¿el eslabón perdido? En: Mearin F, Piqué J y Ponce J. Preguntas clave en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. 1999 Ediciones Doyma 51-62.
  14. KLASER AG, SCHINDBERCK NE, MULLER-LISSNER SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
  15. JOHNSON F, JOELSSON B, GUDMUNDSSON K, GREIFF L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714-718.
  16. JOHNSEN R, BERMERSEN B, STRAUME B. Prevalence of endoscopic and histologic findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med J* 1991; 302: 749-753.
  17. GARRIGES V, PALAU A. Manifestaciones supraesofágicas de la ERGE. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 21-29.
  18. SHAHEEN N J, CROSBY MA, BOZYMSKI EM, SANDLER RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338.
  19. SAMPLINER RE. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: is there progress in the face of increasing cancer incidence? *Ann Intern Med* 1999; 130: 67-69.
  20. SPECHLER SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus. What does it mean? *Sem Gastrointestinal Dis* 1997; 8: 59-67.
  21. SPECHLER SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346: 836-842.
  22. LUNDELL LR, DENT J, BENNETT JR, BLUM AL, ARMSTRONG D, GAMICHE JD et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
  23. MARKS RD, RICHTER JE. Peptic strictures of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1160-1173.
  24. MARZO M, ALONSO P, BONFILL X, FERNÁNDEZ M, FERRANDIZ J, MARTÍNEZ G et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 85-110.
  25. VELDTHUYZEN VAN ZANTEN SJ, FLOOK N, CHIBA N, ARMSTRONG D, BARKUN A et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian Working Group. *CMAJ* 2000; 162 (Supl.12): S3-S23.
  26. JOHNSON F, WEYWADT L, SONHAUG JN, HERNGUIST H, BENGTSOON L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:15-20.
  27. DE VAULT KR, CASTELL DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-1442.
  28. Anónimo. The role of endoscopy in the management of GERD: Guidelines for the clinical application. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 834-835.



29. VAN HERWAARDEN MA, SMOUT AJ. Diagnosis of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 759-774.
30. KAHRILAS PJ, QUIGLEY EM. Clinical esophageal Ph recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996.
31. QUIGLEY EMM. 24-hour ph monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1071-1075.
32. WETSCHER GJ, GLASER K, WIESCHEMEYER T, GADENSTAETTER M, PROMMEGGER R, PROFANTER C. Tailored anti-reflux surgery for gastroesophageal reflux disease: effectiveness and risk of postoperative dysphagia. *World J Surg.* 1997; 21: 605-610.
33. WARING JP, HUNTER JG, ODDSDOTTIR M, WO J, KATZ E. The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 35-38.
34. HIRSCH DP, TYGAT GN, BOECKXSTAENS GE. Transient lower oesophageal sphincter relaxation- a pharmacological target for gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 17-26.
35. RICHTER JE, KAHRILAS PJ, JOHNSON J, MATON P, BREITTE 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: 656-665.
36. MEINING A, CLASSEN M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-2697.
37. HOLLOWAY RH, DENT J, NARIELVALA F, MACKINNON AM. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux esophagitis. *Gut* 1996; 38: 649-654.
38. KLINKENBERG-KNOL EC, FESTEN H, JANSEN JB, LAMERS CB, NELIS F, SNELL P et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
39. VIGNERI S, TERMINI R, LEANDRO G, BADALAMENTI S, PANTALENA M, SAVARINO V et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-1110.
40. JOSEFSON D. FDA warns about heartburn drugs. *Br Med J* 1998; 317: 101.
41. DENT J Management of reflux disease. *Gut* 2002; 50 (Suppl. IV): iv67-iv71.
42. BARDHAN KD, MULLER-LISSNER S, BIGARD MA, PORRO GP, PONCE J, HOSIE J et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *Br Med J* 1999; 318: 502-507.
43. FASS R, HELL RW, GAREWAL HS, MARTÍNEZ P, PULLIAM G, WENDEL C et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut* 2001; 48: 310-313.
44. HOFSTETTER WL, PETERS JH, DE MEESTER TR, HAGEN JA, DE MEESTER SR, CROOKES PF et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234: 532-539.
45. SPECHLER SJ, LEE E, AHNEN D, GOYAL RK, HIRANO J, RAMÍREZ F et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338.
46. KOOP H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002; 34: 97-103.
47. JASPERSEN D, DIEHL KL, SHOEPPNER H, GEYER P, MARTENS E. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 49-52.
48. FASS R, FENNERTY MB, OFMAN JJ, GRALNEK IM, JOHNSON C, CAMARGO E et al. The clinical and economic value of the short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-49.
49. OURS TM, KAVURU MS, SCHILZ RJ, RICHTER JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-3138.
50. IRWIN RS, RICHTER JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Supl. 1): 9-14.
51. GIBSON PG, HENRY RL, COUGHLAN JL. The effect of treatment for gastro-oesophageal reflux on asthma in adults and children (Cochrane Review. En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000 Oxford: Update Software).
52. WONG RKH, HANSON DG, WARING PJ, SHAW G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Supl. 1): 15-22.

53. HAVAS T, HUANG J, LEVY M, ABI HANNA, TRUSKETT P, PRIESTLY J et al. Posterior pharyngolaryngitis: double blind randomised placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Aust J Otolaryngol* 1999; 3: 243-246.
54. LABENZ J. Protagonist. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? *Gut* 2001; 49: 614-616.
55. PRESTON JW. Antagonist. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? *Gut* 2001; 49: 616-617.
56. WU JC, CHAN FK, WONG SK, LEE YT, LEUNG WK, SUNG JJ. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Alimnet Pharmacol Ther* 2002; 16: 545-552.
57. ESHRAGHI N, FARAHMAND M, SOOT SJ, RAND-LUBY L, DEVENEY CW, SHEPPARD BC. Comparison of outcomes of open versus laparoscopic Nissen funduplication performed in a single practice. *Am J Surg* 1998; 175: 371-374.
58. BLOMQVIST AM, LONROTH H, DALENBACK J, LUNDELL L. Laparoscopic or open fundoplication? A complete cost analysis. *Surg Endosc* 1998; 12: 1209-1212.
59. HEIKKINEN TS, HAUKIPURO K, BINGMAN S, RAMEL S, SARASTO A, HULKKO A. Comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication 2 years after operation. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2000; 14: 1019-1023.
60. LUNDELL L, MIETTINEN P, MYRVOLD HE, PEDERSEN JA, LIEDMAN B, HATLEBAKK JG et al. Continued (5 years) follow up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 172-179.
61. VILJAKKA M, NEVALAINEN J, ISOLAURI J. Lifetime costs of surgical versus medical treatment of severe or refractory gastroesophageal reflux disease in Finland. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 766-772.
62. RANTANEN TK, SALO JA, SIPPONEN JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery; analysis of 5502 operations. *Br J Surg* 1999; 86: 1573-1577.
63. PARRILLA P, MARTIN DE HARO LF, ORTIZ MA, MUNITIZ V. La cirugía laparoscópica en la ERGE. *Gastroenterol Hepatol* 2001, 24 (Suppl 2): 46-53.
64. WATSON DI, JAMIESON GG, BAIGRIE RJ, MATHEW G, DEVITT PG, GAME PA et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux: beyond the learning curve. *Br J Surg* 1996; 83: 1284-1287.
65. TRIADIFILOPOULOS G. Endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002, 4: 200-204.