

SECCIÓN 2

# ESÓFAGO



# La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones

Javier Alcedo<sup>1</sup>, Fermín Mearin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trastornos Motores y Funcionales Digestivos. Unidad Asistencial de Aparato Digestivo Hospitales de San Jorge y Barbastro. Huesca

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona

## Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno altamente prevalente, tanto en el ámbito de la atención primaria, como en el entorno especializado. Su fisiopatología y clínica son muy heterogéneas y justifican variadas formas de presentación con y sin daño tisular esofágico, reflujo ácido patológico o manifestaciones extraesofágicas. El impacto de la ERGE sobre la calidad de vida de los pacientes y el elevado coste que representa su manejo (incluyendo el seguimiento del esófago de Barrett) justifican la necesidad de realizar un abordaje efectivo y eficiente basado en la mejor evidencia disponible.

## Definición

La definición de Montreal<sup>1</sup> concibe la ERGE como “una condición que ocurre cuando el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas molestos o complicaciones”. Esta definición es poco concreta con respecto a la fisiopatología del problema y a sus consecuencias, pero tiene la ventaja de incluir tanto a los pacientes que desarrollan una esofagitis péptica y sus complicaciones, como a aquellos que no han desarrollado lesiones pero manifiestan síntomas que deterioran su calidad de vida; y todo ello con independencia de la naturaleza del material refluído (ácido, débilmente ácido, alcalino o gaseoso).

## Clasificación: síndromes que constituyen la enfermedad

La ERGE se considera hoy una entidad constituida por numerosos síndromes de patogenia variada, que son diferenciables en función de su modo de

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Definir la enfermedad por reflujo gastroesofágico y conocer sus distintas formas de expresión clínica.
- » Revisar los mecanismos fisiopatológicos implicados en su patogenia.
- » Proporcionar recursos para un acercamiento coste-efectivo al manejo de esta entidad y de sus complicaciones.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Richter JL. The Many Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Presentation, Evaluation, and Treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36: 577-599.
2. Richter JL, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 9.ª edition. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2010:705-726.
3. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. <http://www.guiasgastro.net>.

presentación clínica (figura 1). El tipo de síntomas permite establecer la primera distinción entre síndromes esofágicos (con manifestaciones del tipo pirosis o regurgitación y dolor torácico), y extraesofágicos (incluyen síntomas laríngeos, respiratorios, tos, etc.). Otras clasificaciones posibles las aportan los signos proporcionados por la endoscopia y los hallazgos de la pH-metría convencional de 24 h y la impedancia esofágica (tabla 1). La endoscopia permite clasificar a los pacientes con ERGE en función de la presencia o ausencia de esofagitis, mientras que la combinación de pH-metría e impedancia determina si el paciente presenta un reflujo ácido o no ácido patológico, y establece su correlación con el síntoma. En un grupo aparte se incluye a los pacientes con "pirosis funcional", enfermos que no presentan esofagitis, ni signos de reflujo patológico, pero que padecen reiteradamente este síntoma. Su calidad de vida puede verse tan alterada como la de los individuos con reflujo patológico y/o esofagitis erosiva, y a menudo responden peor al tratamiento.

### Epidemiología

En el mundo occidental se estima que entre el 10% y el 30% de la población presenta síntomas típicos de ERGE al menos una vez por semana<sup>2</sup>. En España la última tasa calculada en población general es del 15%, y en este grupo los síntomas provocan deterioro grave de la calidad de vida en 1 de cada 10 pacientes<sup>3,4</sup>. Aunque la ERGE afecta por igual a ambos

sexos, la esofagitis es dos veces más frecuente en el varón. A su vez, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma son 2 y 7 veces más frecuentes en el hombre que en la mujer, respectivamente. Se han observado igualmente diferencias raciales, hasta el punto de que en los EE.UU., los individuos de raza blanca poseen un riesgo de esófago de Barrett y de adenocarcinoma 7 y 9 veces superior que los individuos de raza negra. En cuanto a la edad los datos no son definitivos pero parece que la ERGE podría ser más prevalente en ancianos, y en todo caso presenta mayor índice de complicaciones<sup>2,5</sup>.

### Etiopatogenia

La fisiopatología de la ERGE es compleja y obedece a un modelo multifactorial en el que parecen estar implicados mecanismos digestivos, respiratorios, neuroendocrinos y psicológicos diversos. Desde un punto de vista didáctico, deben clarificarse las siguientes cuestiones:

### ¿Qué es el reflujo gastroesofágico (RGE)?

El RGE es el escape del contenido gástrico o duodenal hacia la luz del esófago a través de un esfínter esofágico inferior (EEI) incompetente. A lo largo del día, todas las personas presentan relajaciones transitorias del EEI, un fenómeno que debe ser considerado como fisiológico y que ordinariamente no produce síntomas ni lesiones.

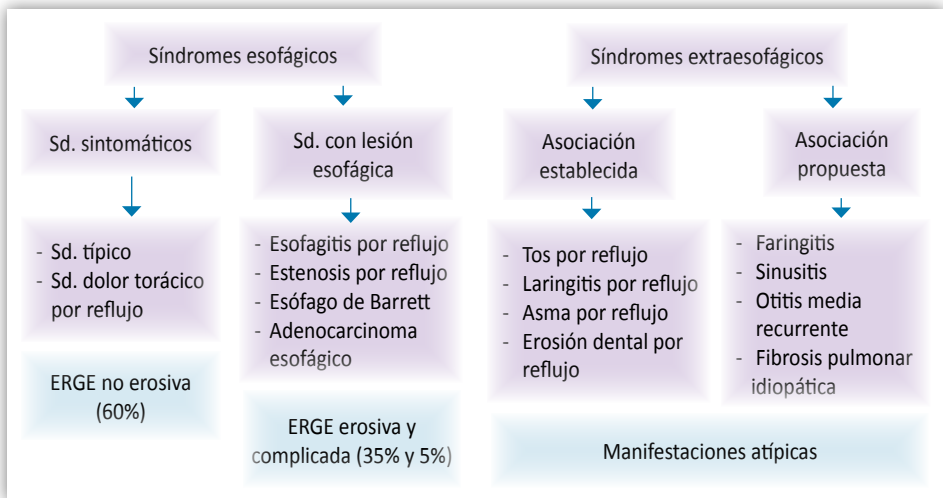


Figura 1. Clasificación actual de la ERGE y su correspondencia con la nomenclatura previa. (Adaptado de referencia 1).

TABLA 1. Clasificación de la ERGE en función del resultado de las pruebas diagnósticas

	EE*	ENE <sup>‡</sup> con reflujo ácido patológico	ERGE con reflujo NO ácido patológico <sup>†</sup>	Pirosis funcional (sin reflujo patológico)
Endoscopia	Patológica <sup>§</sup>	Normal	Normal	Normal
pH-metría	Anormal	Anormal	Normal	Normal
Impedancia	Anormal	Anormal	Anormal	Normal

\* EE: ERGE erosiva.  
<sup>‡</sup> ENE: ERGE no erosiva.  
<sup>†</sup> Incluye los conceptos de reflujo débilmente ácido (pH: 4 a 6,5), alcalino, duodenal y gaseoso. No causa lesión tisular en esófago.  
<sup>§</sup> Por endoscopia patológica se entiende aquella que muestra lesiones inflamatorias y/o sugestivas de metaplasia en esófago distal.

### ¿Cuándo se produce una esofagitis por reflujo?

La esofagitis erosiva por reflujo es la consecuencia de un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa. Entre los primeros debe citarse la secreción clorhidropéptica y la presencia de sales biliares y enzimas pancreáticos. Se ha postulado que éstos últimos podrían desempeñar un papel importante en la patogenia del esófago de Barrett y del adenocarcinoma. Debe aclararse que el ácido, por sí solo, no es el responsable de la lesión mucosa, sino un factor permisivo necesario para la activación de la pepsina. La acción proteolítica de esta última explica la solución de continuidad que aparece en la mucosa. Aunque no se ha demostrado una buena correlación entre la magnitud de la secreción gástrica de ácido y la severidad de las lesiones, es obvio que en algunas condiciones (por ej.: síndrome de Zollinger-Ellison), la hipersecreción ácida juega un papel determinante. Los elementos defensivos incluyen la barrera antirreflujo, el aclaramiento esofágico y los factores defensivos intrínsecos del epitelio. Se detalla a continuación cada uno de ellos, así como los diferentes mecanismos que pueden desbordarlos y dar lugar a la ERGE<sup>6,7</sup>.

1) La **barrera antirreflujo** está constituida por una zona de alta presión (10-30 mmHg) localizada en la unión esófago-gástrica que opone una resistencia natural al RGE. En algunas entidades como la esclerodermia existe una hipotonía del EEI que justifica la presencia de un reflujo significativo. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con ERGE la patogenia de la enfermedad se relaciona más con un incremento en el número de relajaciones transitorias espon-

táneas del EEI (RTEEI) que con una hipotonía propiamente dicha. Aunque la presencia de una hernia hiatal por deslizamiento no es una condición necesaria para el RGE, la disrupción anatómica del anclaje del EEI constituye un factor coadyuvante en algunos casos, habiéndose relacionado con un aumento de RTEEI y de relajaciones prolongadas tras la deglución, con hipotonía esfinteriana y con formas complicadas de ERGE (figura 2). Finalmente, el retraso en el vaciamiento gástrico podría favorecer el RGE en algunos pacientes, especialmente si el vaciamiento está seriamente comprometido como ocurre en la estenosis pilórica o en la diabetes con disautonomía avanzada.

- 2) El **aclaramiento esofágico del ácido** es la capacidad del órgano para eliminar el volumen refluído y restaurar el pH esofágico normal tras un episodio de reflujo. Depende de una adecuada peristalsis, del efecto de la gravedad y de una adecuada secreción salivar. El aclaramiento esofágico es importante porque condiciona la duración de los episodios de reflujo. De hecho, el tiempo que la mucosa permanece expuesta a los efectos de la secreción ácido-péptica es más importante que la frecuencia de los episodios de RGE en la patogenia de la esofagitis.
- 3) Los **factores defensivos epiteliales** incluyen una serie de elementos morfológicos y fisiológicos que impiden la retrodifusión de hidrogeniones. Todo ello depende de un adecuado flujo sanguíneo, de una correcta salivación, de la integridad de las "tight junctions" (uniones estrechas intercelulares) y de la producción de moco y bicarbonato por las células epiteliales.

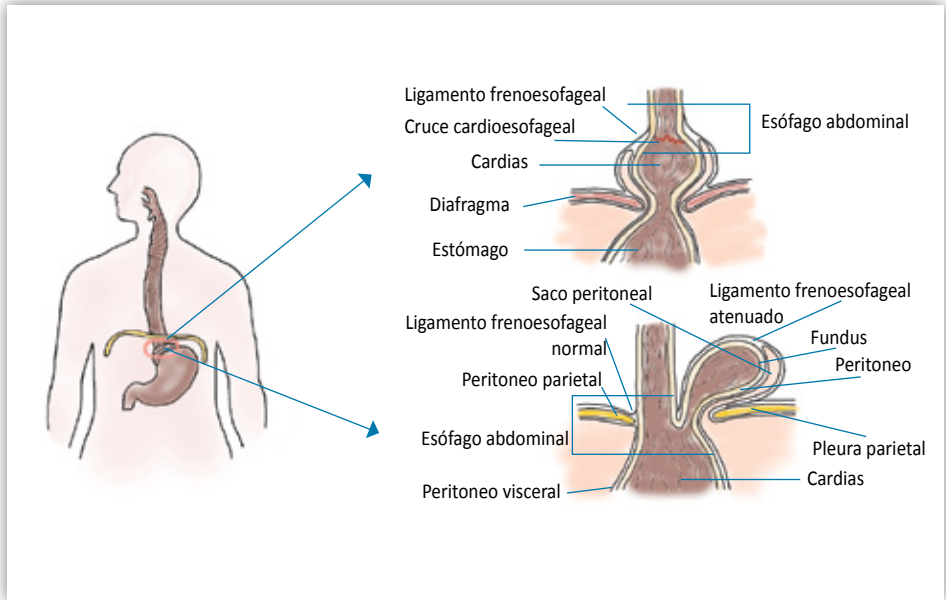


Figura 2. Hernia hiatal por deslizamiento y hernia parahiatal.

Los AINE deterioran estos mecanismos al inhibir la producción local de prostaglandinas con efecto mucoprotector.

### ¿Cuál es la patogenia de las manifestaciones extraesofágicas y del dolor torácico?

La fisiopatología en estos casos es compleja y la vinculación etiopatogénica con el reflujo es cuestionable en muchos casos, especialmente en ausencia de sintomatología típica. La tos podría deberse a una irritación de la laringe por la secreción ácida, a fenómenos de aspiración del tracto respiratorio inferior y/o a hipersecreción de moco mediada por el vago. Pero a su vez la tos, que suele responder de forma deficiente o tardía al tratamiento antisecreto, podría estar vinculada al reflujo por procesos centrales y ser causa y no consecuencia del mismo. El asma se explicaría por la acción aislada o conjunta de tres mecanismos; un reflejo mediado por el vago y precipitado por la presencia de ácido en el esófago distal, un aumento de la reactividad bronquial y/o la microaspiración del contenido gástrico<sup>9</sup>. El dolor torácico debido al reflujo podría deberse a contracciones sostenidas de la fibra longitudinal o ser el resultado de una hipersensibilidad visceral.

### ¿Qué factores ambientales se han relacionado con la aparición de síntomas por reflujo?

La obesidad central, propia de los varones, se ha asociado a mayor frecuencia y severidad del reflujo, lo que podría explicar que complicaciones como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma sean más prevalentes en el sexo masculino<sup>9</sup>. Algunos alimentos, ciertos hábitos y determinados fármacos contribuyen a disminuir la presión del EEI favoreciendo el RGE (tabla 2).

### ¿Juega algún papel el *Helicobacter pylori*?

Los estudios epidemiológicos poblacionales sugieren un papel protector de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en la ERGE, e incluso en complicaciones tales como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. Sin embargo un reciente metaanálisis que incluyó ensayos de alta calidad metodológica no pudo demostrar una mayor incidencia de ERGE en pacientes sometidos a terapia erradicadora eficaz<sup>10</sup>. Por lo tanto, no existe evidencia suficiente que sustente la necesidad de

**TABLA 2. Alimentos, hábitos y fármacos que pueden provocar disfunción del EEI**

- › Alimentos.
  - Grasas.
  - Dulces.
  - Chocolate.
  - Cebolla.
  - Especias.
  - Menta.
  - Bebidas carbonatadas.
  - Cítricos.
  - Cafeína.
  - Alcohol.
- › Hábitos.
  - Tabaquismo.
  - Ingestas voluminosas.
  - Comer deprisa.
  - Ejercicio físico intenso.
  - Decúbito postprandial.
  - Decúbito lateral derecho.
  - Anteflexión del tronco.
- › Fármacos.
  - Benzodiacepinas.
  - Anticolinérgicos.
  - Agonistas  $\beta$ .
  - Antagonistas  $\alpha$ .
  - Calcioantagonistas.
  - Dopamina.
  - Teofilina (aminofilinas).
  - Nitratos.
  - Serotonina.
  - Morfina.
  - Prostaglandinas E2 e I2.
  - Alendronato.
  - Progesterona.
  - Secretina.

un cambio de actitud en el manejo de la infección por Hp en estos enfermos.

### Manifestaciones clínicas

En primer lugar, se ha de tener en cuenta que la severidad de la sintomatología (típica o atípica) no es un buen predictor de la intensidad del reflujo, ni de la existencia de lesiones. Sin embargo, la aparición de la denominada clínica de alarma sí puede orientar de manera fiable hacia la presencia de una complicación, y obliga a la realización de una endoscopia digestiva. Otro hecho de singular importancia es que aproximadamente un tercio de los

**TABLA 3. Manifestaciones clínicas de la ERGE**

- › Síntomas típicos.
  - Pirosis.
  - Regurgitación.
- › Síntomas atípicos.
  - Tos.
  - Disfonía.
  - Asma.
  - Dolor torácico.
- › Síntomas de alarma.
  - Disfagia.
  - Odinofagia.
  - Pérdida de peso.
  - Anemia.
  - Hematemesis o melenas.
- › Manifestaciones atípicas asociadas a los efectos del RGE<sup>1</sup>.
  - Laringitis péptica.
  - Neumonitis.
  - Sinusitis.
  - Laringoespasma.
  - Caries.
  - Faringitis.
  - SAOS.
  - Otitis.
  - Rinitis.
- › Otros síntomas gastrointestinales frecuentemente observados en los pacientes con ERGE<sup>2</sup>.
  - Sialorrea.
  - Hipo.
  - Eructación.
  - Náuseas.
  - Vómitos.
  - Dolor epigástrico.
  - Alteraciones del ritmo intestinal.

<sup>1</sup>Requieren un alto índice de sospecha clínica para relacionar su patogenia con los efectos del RGE.

<sup>2</sup>Síntomas característicos de otros trastornos funcionales digestivos, incluyendo dispepsia funcional e intestino irritable, con los que existe solapamiento.

pacientes con pirosis presentan **manifestaciones extraesofágicas** relacionadas con el reflujo. Un listado de todos estos síntomas y manifestaciones se expone en la tabla 3. A continuación se definen y comentan algunos de los más importantes:

- › **Pirosis:** sensación de ardor o quemazón que asciende desde el estómago hacia el cuello. Junto con la regurgitación es el síntoma más frecuente

## Sección 2. Esófago

de la ERGE. Se estima que cuando ambos están presentes la probabilidad de que el paciente presente un reflujo ácido patológico es del 70%.

- 】 **Regurgitación:** retorno sin esfuerzo del contenido gástrico al esófago, o incluso hasta la boca.
- 】 **Disfagia esofágica:** dificultad para la deglución a lo largo del órgano. Cuando es intermitente, e indistintamente para líquidos y para sólidos, sugiere un origen motor; mientras que cuando es progresiva y exclusiva para sólidos obliga a descartar una causa mecánica (estenosis).
- 】 **Odinofagia:** dolor con la deglución. Si aparece en zona retroesternal suele traducir la presencia de ulceración.
- 】 **Dolor torácico de causa esofágica:** puede ser indistinguible del coronario, e incluso no es infrecuente que coexistan. Por lo tanto es importante recordar que la demostración de un reflujo gastroesofágico no excluye por sí misma la existencia de isquemia miocárdica.
- 】 **Síntomas y manifestaciones respiratorias:** son muy variados y enormemente prevalentes. Para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva existen estudios de calidad que avalan la asociación con el reflujo, sin embargo, la evidencia de la asociación es más débil para la tos crónica, la laringitis y la disfonía<sup>11</sup>.

A menudo, los pacientes con ERGE presentan síntomas propios de otros trastornos funcionales, in-

cluyendo la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable, entidades que han sido tratadas en otras secciones de esta obra.

### Calidad de vida en la ERGE

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto que enfatiza el modo en que la enfermedad es percibida por el paciente y las consecuencias que de ella se derivan en su entorno sociolaboral, afectivo y personal. Hoy en día existen cuestionarios (tabla 4) que permiten mensurar todas estas dimensiones y evaluar no solo el impacto de la enfermedad sobre la CVRS sino también el resultado de las distintas opciones terapéuticas. Este último aspecto resulta primordial, en los casos de ERGE sin lesiones endoscópicas. Distintos estudios coinciden en señalar que la CVRS es peor en los pacientes con ERGE que en la población general, y también, en algunas dimensiones, cuando se compara con otras enfermedades altamente prevalentes como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca e incluso la depresión. Es un hecho bien contrastado que la ERGE puede interferir con el sueño nocturno y ocasionar una pérdida de productividad laboral. El grado de lesión mucosa o la presencia de esófago de Barrett no parecen ser determinantes en el grado de deterioro de CVRS referido por el paciente. Sin embargo, otros factores como el sexo femenino, la obesidad, la intensidad con que se perciben los síntomas, la presencia de

**TABLA 4.** Principales cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud en la ERGE

】 Genéricos	
SF-36	<i>Medical Outcomes Study Short-Form-36 Health Survey</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
PGWB	<i>Psychological General Well-Being index</i>
】 Específicos para síntomas gastrointestinales	
GSRS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>
GIQLI	<i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i>
】 Específicos para ERGE	
GERD-HRQL	<i>GastroEsophageal Reflux Disease-Health-Related Quality-Of-Life</i>
GORQ	<i>Gastro-Oesophageal Reflux Questionnaire</i>
HBQOL	<i>Heart- Burn-Specific Quality of Life</i>
QOLRAD	<i>Quality of Life in Reflux and Dispepsia</i>
RQLS	<i>Reflux Quality of Life Score (Reflux Questionnaire)</i>
Reflux-Qual	<i>Quality of Life Questionnaire in Gastroesophageal Reflux</i>



clínica nocturna y el estrés psicológico parecen jugar un papel más relevante<sup>12</sup>.

### Historia natural y complicaciones

Inicialmente se ha de considerar a la ERGE como una enfermedad crónica de curso benigno y patrón clínico recurrente. Es controvertido que el grado de lesión tisular sea estable en el tiempo. Aunque existen datos discordantes, parece que la mayor parte de los pacientes sin esofagitis en el momento del diagnóstico no la desarrollarán nunca, pocos de los que presentan lesiones sufrirán un agravamiento de las mismas en el futuro y una parte sustancial de los que presentaron lesión tisular al inicio del cuadro regresarán hacia formas no erosivas. Sin embargo, en un porcentaje de los casos, que varía según diferentes estudios (0-25%)<sup>13</sup> y según el fenotipo con el que debuta la enfermedad (ERGE no erosiva, esofagitis o esófago de Barrett) se produce una progresión de la enfermedad y pueden surgir complicaciones.

- La **úlcera péptica esofágica** es la complicación más frecuente. Suele asentar en el tercio inferior, sobre islotes de mucosa metaplásica, y se caracteriza por ser bastante más profunda que las que asientan sobre epitelio escamoso. Esta particularidad le confiere la capacidad de causar hemorragias graves, e incluso de perforar la pared del órgano.
- La **estenosis péptica esofágica** se produce cuando el reflujo ácido es grave y prolongado. En las fases iniciales se debe sobre todo al edema mucoso y al espasmo asociado, pero cuando el proceso inflamatorio alcanza la submucosa, se produce una estenosis fibrótica anular. Clínicamente se manifiesta por la aparición de disfagia mecánica y por la mejoría de la pirosis.
- La **hemorragia digestiva** derivada de la ERGE suele ser leve, aunque sostenida en el tiempo. Habitualmente se manifiesta por el hallazgo de una anemia microcítica y/o la positividad de un estudio de sangre oculta en heces. Raramente debuta como melenas o hematemesis.
- El **esófago de Barrett** (EB) supone una sustitución del epitelio escamoso que recubre el esófago normal por otro columnar especializado, de tipo intestinal. Obedece a un reflujo gastroesofágico grave y de larga evolución, en el que parece poseer un papel determinante el contenido bilio-pancreático. Además, suelen presentar disfunción esfinteriana y descenso en la amplitud de las ondas peristálticas esofágicas de forma más acusada que el resto de pacientes con reflujo pero sin metaplasia. Su principal interés estriba en su capacidad de generar cambios displásicos que conducen a la aparición de un adenocarcinoma. La prevalencia de esta lesión premaligna en sujetos sintomáticos (con pirosis) es de un 4% para segmentos superiores a 3 cm (EB largo) y de un 15% para segmentos de menor longitud (EB corto), aunque la presencia de estos últimos podría ser independiente de la existencia de síntomas. En población no seleccionada la prevalencia de EB oscila entre el 1% y el 7%. El riesgo de adenocarcinoma en estos pacientes es 40-50 veces superior que en el resto de la población, estimándose que el 0,5% maligniza anualmente<sup>14</sup> (figura 3).
- El **adenocarcinoma esofágico y/o de la unión esófago-gástrica** ha incrementado notablemente su incidencia en las últimas décadas. Se admite que más de la mitad de los adenocarcinomas de la unión, y prácticamente la totalidad de los esofágicos asientan sobre segmentos metaplásicos, por lo que la secuencia de malignización mayoritariamente aceptada es reflujo → esofagitis → e. de Barrett → displasia →

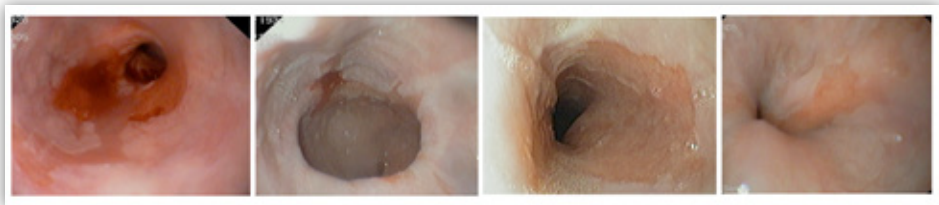


Figura 3. Esófago de Barrett largo (A) vs. corto (B) y circunferencial (C) vs. longitudinal (D).

carcinoma. Varios estudios poblacionales y un metaanálisis reciente<sup>15</sup> han demostrado que la clínica de reflujo frecuente, grave y de larga evolución es un importante factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico.

### Diagnóstico

En la ERGE no existe una exploración considerada como patrón de referencia (*"gold standard"*) para el diagnóstico de certeza. La principal herramienta disponible es la realización de una historia clínica completa. Hoy en día se considera que la presencia de síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación) es suficiente para establecer el diagnóstico clínico de la enfermedad y, por lo general, no es preciso recurrir a exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento. Cuando el paciente presenta síntomas de alarma es obligado recurrir al examen endoscópico para excluir la presencia de una complicación. En caso de que el paciente sea valorado por síntomas atípicos y/o manifestaciones extraesofágicas es recomendable llevar a cabo algunas pruebas diagnósticas para certificar que los síntomas guardan una relación inequívoca con el reflujo. A continuación se detallan las principales pruebas disponibles, así como sus indicaciones<sup>16-18</sup>.

- 】 **Cuestionarios de valoración sintomática:** se han validado cuestionarios para el diagnóstico de la ERGE y su gravedad, en atención primaria y especializada. Su utilidad diagnóstica es moderada, con valores predictivos similares o inferiores a los que proporciona la mera opinión clínica del médico de familia o del gastroenterólogo.
- 】 **Tratamiento de prueba con IBP:** consiste en la administración durante 2 a 4 semanas (hasta 12 semanas para algunas manifestaciones extraesofágica) de un IBP a dosis estándar o superior, para valorar la respuesta clínica al mismo. Con la pH-metría como patrón de referencia su

sensibilidad es del 75-80%, y su especificidad del 55-85%, si bien el mayor valor diagnóstico del test se alcanza con dosis altas de IBP y en ensayos sobre pirosis o dolor torácico. En todo caso, se considera de primera elección en los pacientes sin clínica de alarma que presenten tanto sintomatología típica como atípica.

- 】 **Endoscopia digestiva alta (EDA):** posee una baja sensibilidad en el diagnóstico de ERGE, aunque resulta de elección para determinar la presencia de esofagitis. Sus hallazgos no se correlacionan con la intensidad de la clínica percibida por el paciente. Su indicación es incuestionable cuando existen síntomas o signos de alarma y recomendable si se interpreta que el paciente va a requerir un tratamiento prolongado o cuando éste fracasa, pero no debe recomendarse de forma sistemática a todos los pacientes con síntomas de ERGE. Las lesiones endoscópicas se estratifican según su gravedad mediante el empleo de diversas clasificaciones. Las más empleadas son la de Savary-Miller y la de Los Ángeles, que posee menor variabilidad interobservador (tabla 5, figura 4).



Figura 4. Esofagitis grave (clase D de Los Ángeles).

TABLA 5. Clasificaciones endoscópicas de la ERGE

#### Savary-Miller (1977)

- I. Eritema o erosión única o múltiple no confluyente
- II. Erosiones confluentes, no circunferenciales
- III. Lesión circunferencial
- IV. Lesiones crónicas: úlceras, estenosis, metaplasia cilíndrica y braquiesófago

#### Los Ángeles (1999)

- A. Una o más erosiones mucosas < 5 mm que no se extienden entre dos pliegues mucosos
- B. Ídem con tamaño > 5 mm
- C. La lesión supera el espacio entre dos pliegues, pero no el 75% de la circunferencia
- D. La lesión afecta a más del 75% de la circunferencia

】 **pH-metría de 24 horas:** no es una exploración suficientemente sensible para obtener el calificativo de “patrón oro” en el diagnóstico de la ERGE, aunque resulta muy útil para conocer si los síntomas se correlacionan con los episodios de reflujo ácido. El registro puede realizarse mediante un catéter habitualmente introducido a través de una fosa nasal, o bien mediante un sistema de cápsula con electrodo anclada endoscópicamente en el esófago, que transmite mediante ondas de radiofrecuencia los datos de pH a un receptor externo (sistema Bravo). Está indicada en los casos refractarios al tratamiento y con EDA negativa, y como paso previo a la realización de cirugía antirreflujo, o si reaparece la clínica tras la misma. También se recomienda en los pacientes con síntomas o atípicos, aunque en este caso debiera ir precedida de una endoscopia. Los casos con laringitis péptica a menudo requieren una pH-metría con catéter de dos electrodos, uno de ellos en la hipofaringe, para demostrar la presencia de reflujo a este nivel.

La combinación del registro de pH con la medición de la impedancia esofágica intraluminal aporta teóricas ventajas sobre la pH-metría aislada convencional ya que es capaz de diagnosticar además de los episodios de reflujo ácido (pH <4), otros de reflujo débilmente ácido (pH entre 4 y 7) e incluso alcalino (pH >7), diferenciando además entre contenidos líquido y gaseoso. A su vez los eventos pueden correlacionarse con la presencia de síntomas. Estas prestaciones convierten a la prueba en el método más sensible para el diagnóstico del reflujo gastroesofágico tanto con síntomas típicos como atípicos; sin embargo su verdadera utilidad clínica aún no ha sido bien definida.

- 】 **Radiología con contraste:** posee muy baja sensibilidad y especificidad, salvo para la detección de una estenosis péptica.
- 】 **Manometría esofágica:** no está indicada en la evaluación de la ERGE no complicada, pero suele recomendarse para documentar la adecuada peristalsis esofágica antes de realizar una cirugía antirreflujo. Para este fin puede ser de utilidad añadir la determinación de la impedancia para evaluar el tránsito del bolo alimenticio por el esófago. Otros posibles usos de la manometría en el estudio de la ERGE son la localización del EEI previa a una pH-metría y descartar en algunos casos de pirosis funcional la presencia

de anomalías motoras que pudieran invalidar el diagnóstico.

De acuerdo a la evidencia actual, un esquema de manejo diagnóstico recomendado para el manejo de la ERGE se expone en la figura 5.

### Tratamiento

En general, en el tratamiento de la ERGE se persigue un cuádruple objetivo:

- 】 Control de la sintomatología.
- 】 Curación de las lesiones.
- 】 Prevención de la recidiva y de las complicaciones.
- 】 Evitar la progresión hacia displasia y adenocarcinoma.

Aunque la terapia óptima debería cumplir todas estas premisas, no todos los tratamientos disponibles logran el cumplimiento de estos objetivos en todos los pacientes. Se detallan las más importantes:

### Medidas higiénico-dietéticas

Incluyen una serie de consejos (se recogen en la tabla 6) de frecuente recomendación entre el colectivo médico y que, sin embargo, poseen en su gran mayoría un carácter empírico, contándose con evidencias científicas débiles o no concluyentes acerca de su verdadera utilidad<sup>17</sup>. Parece razonable por tanto, no ser excesivamente tajante en las restricciones dietéticas y solo recurrir a las mismas en subgrupos de pacientes en los que, por ejemplo, hay clara relación entre la aparición de la clínica de reflujo y el aumento del peso corporal, o la ingesta de determinados alimentos o fármacos. Para la modificación de ciertos hábitos higiénicos el colectivo que probablemente obtenga el mayor beneficio sea el de sujetos con reflujo nocturno o favorecido por el decúbito, gracias a medidas como la elevación de la cabecera de la cama, practicar cenas ligeras, o evitar acostarse inmediatamente tras la ingesta.

### Fármacos

#### ANTIÁCIDOS Y ALGINATOS

Actúan neutralizando la secreción ácida y creando un efecto barrera entre el contenido refluído y la mucosa esofágica. En general son menos eficaces que los antiseoretos, aunque la asociación de

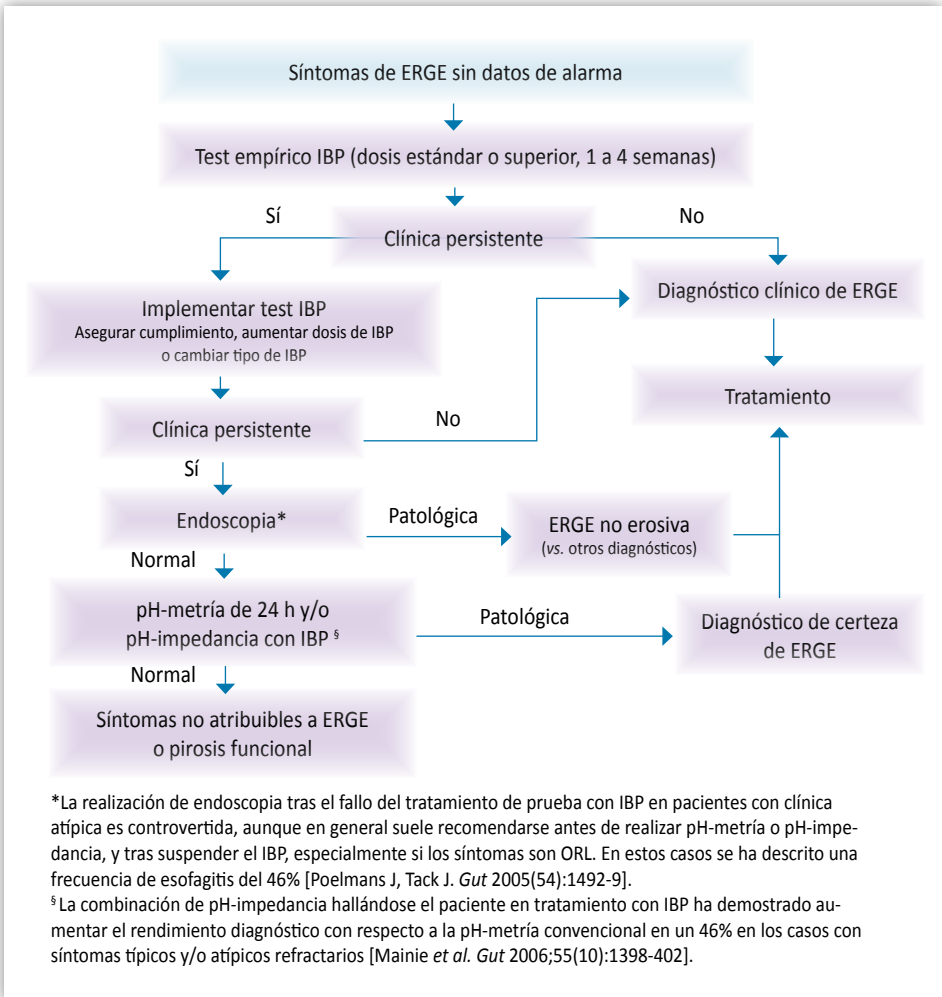


Figura 5. Estrategia general de manejo diagnóstico propuesta para el paciente con síntomas típicos o atípicos de ERGE, en ausencia de síntomas de alarma.

antiácido y alginato podría ser superior en la resolución de los síntomas a los anti-H<sub>2</sub> empleados a demanda<sup>49</sup>. Su indicación se ciñe al control sintomático en los casos leves y al alivio de la clínica que pueda aparecer de forma esporádica, mientras el paciente es tratado con otros fármacos. Algunos expertos, considerando la frecuente utilización de antiácidos fuera de prescripción y también el alivio añadido que puede proporcionar su administración a demanda, sugieren su indicación ocasional como terapia adyuvante a los IBP, con el objetivo de mejorar el control de los síntomas típicos en casos en los que el antisecretor presente pérdidas esporádicas de eficacia.

### SUCRALFATO

Ejerce un efecto citoprotector local uniéndose a los ácidos biliares y a la pepsina además de facilitar la cicatrización de las lesiones. No posee indicación específica en la ERGE, aunque pudiera ser de utilidad en casos en los que interese tratar de forma específica el reflujo alcalino.

### ANTISECRETORES

Dentro de este grupo se incluyen los antagonistas de los receptores de la histamina 2 (anti-H<sub>2</sub>) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). En general son fármacos seguros y eficaces.

**TABLA 6. Recomendaciones higiénico-dietéticas en la ERGE**

- ▮ Evitar comidas copiosas.
- ▮ Evitar exceso de grasas, cacao, chocolate, dulces, cebolla y especias.
- ▮ Controlar el sobrepeso.
- ▮ Evitar el tabaco y el alcohol de alto grado.
- ▮ Disminuir la ingesta de café, cítricos y bebidas carbónicas.
- ▮ Considerar el efecto negativo de ciertos fármacos en los pacientes con ERGE (xantinas, sedantes, calcio-antagonistas, nitritos, anticolinérgicos,  $\beta$ -agonistas,  $\alpha$ -antagonistas, etc.).
- ▮ Evitar ejercicio físico intenso.
- ▮ Evitar el decúbito en las 1-2 horas postingesta.
- ▮ Dormir sobre el lado izquierdo y con la cabecera elevada.

▮ **Anti-H<sub>2</sub>**: son menos eficaces que los IBP en el control sintomático y en la resolución de la esofagitis, así como en la prevención de recidivas y complicaciones<sup>17</sup>. Mantienen su indicación como alternativa válida en las formas con sintomatología leve, y asociados a un IBP cuando existen síntomas nocturnos persistentes<sup>20</sup>. Hay que señalar que su eficacia no mejora al superar la dosis estándar (300 mg/d de ranitidina, 40 mg/d de famotidina, 800-1.000 mg/d de cimetidina, 300 mg/d de nizatidina, y 150 mg/d de roxatidina).

▮ **IBP**: son eficaces tanto en su administración a demanda, como de forma continua o intermitente, y con carácter empírico<sup>21</sup>. Sus tasas de curación mucosa inicial son próximas al 90%, pero la resolución completa de los síntomas cuando se emplean dosis estándar solo se alcanza en el 60-70% de los casos<sup>22</sup>. Las moléculas que constituyen este grupo, y las dosis estándar de las mismas son: omeprazol 20 mg/d, lansoprazol 30 mg/d, rabeprazol 20 mg/d, pantoprazol 40 mg/d y esomeprazol 40 mg/d. En algunos estudios, esomeprazol ha demostrado ser superior a omeprazol, si bien debe subrayarse la necesidad de incluir series muy largas de pacientes para detectar estas diferencias. Las pautas e indicaciones establecidas para el empleo de IBP en la ERGE son las siguientes:

- ▮ En la **ERGE típica no complicada** con síntomas leves puede ser adecuado informar sobre recomendaciones higiénico-dietéticas y emplear IBP a demanda. Si los síntomas son ya moderados, lo más coste-efectivo es dar un IBP a dosis

**TABLA 7. Recomendaciones para optimizar el efecto terapéutico de los IBP en la ERGE refractaria**

- ▮ Asegurar la adherencia al tratamiento.
- ▮ Aumentar dosis (dosis doble o superior).
- ▮ Administrar al menos la primera dosis antes del desayuno.
- ▮ Cambiar de IBP (empleo de isómeros o de IBP con metabolismo más lento o con mayor rapidez de acción).
- ▮ Realizar modificaciones higiénico-dietéticas.
- ▮ Suplementar con antiácidos, procinéticos, sucralfato, anti-H<sub>2</sub> (dosis nocturna) y baclofeno. Para su indicación es conveniente conocer el mecanismo que produce la refractariedad (reflujo ácido residual, reflujo no ácido, retraso en el vaciamiento gástrico, etc.).
- ▮ Introducir fármacos que modulan la percepción visceral (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina). Especialmente indicados cuando se sospecha una pirosis funcional.

estándar durante 4 semanas (doblar la dosis y prolongar otras 4 semanas si no responde) y continuar con un tratamiento de mantenimiento basado en IBP a demanda o intermitente. Si la necesidad de tratamiento intermitente es superior a 3 ciclos anuales, una alternativa puede ser la administración de una terapia de mantenimiento a la menor dosis que resulte eficaz para el control sintomático.

- ▮ En la **ERGE complicada** (esofagitis grave) se recomienda emplear dosis dobles de IBP durante 8 semanas, y continuar con una terapia de mantenimiento a dosis estándar o inferior, en función del control sintomático.
- ▮ En la **ERGE no erosiva** la efectividad del tratamiento antsecretor es inferior con respecto a las formas con esofagitis. En caso de refractariedad a la dosis estándar de IBP es adecuado incrementar la dosis y prolongar su periodo de administración, o cambiar de IBP. Si estas medidas no obtienen respuesta debe plantearse la posibilidad de que el paciente padezca una pirosis funcional<sup>22</sup>.
- ▮ En pacientes con ERGE bien definida (endoscopia o pH-metría/pH-impedancia patológicas), pero **refractaria a IBP**, debe optimizarse el tratamiento mediante una serie de medidas que se recogen en la tabla 7. Si éstas no obtienen el resultado deseado, se procederá a una reevaluación diagnóstica que incluya

nueva endoscopia (especialmente si existía esofagitis previa) y/o nuevos registros de pH-metría o pH-impedancia bajo tratamiento antisecretores, e incluso estudios de motilidad y vaciamiento gástrico<sup>20,22</sup>. Esta actitud permite conocer el mecanismo responsable del fallo del IBP y seleccionar pacientes subsidiarios de nuevas terapias médicas (por ej.: baclofeno), o de cirugía antirreflujo.

■ En el **esófago de Barrett** los IBP podrían poseer algún efecto protector frente a la degeneración neoplásica, aunque no se ha demostrado que su empleo comporte una reducción en el riesgo de adenocarcinoma<sup>23</sup>. Se desconoce cuál es la dosis adecuada de antisecretores en estos casos, ya que aquella capaz de controlar los síntomas típicos no suele ser suficiente para normalizar el pH esofágico y aún menos puede evitar el reflujo no ácido y duodenal que se han implicado en la patogenia de la metaplasia y la displasia. La tendencia actual es la de proponer dosis altas de IBP ya que algunos estudios sugieren que una supresión intensa y mantenida del ácido disminuye la progresión hacia displasia<sup>24</sup>.

■ En los casos con **clínica atípica** se ha recomendado el empleo de dosis doble de IBP durante largos periodos de tiempo (más de 12 semanas), pero recientes revisiones sistemáticas y ensayos randomizados<sup>24</sup> ponen en duda la efectividad de este manejo, especialmente en ausencia de clínica típica asociada.

■ **Procinéticos:** actúan estimulando la motilidad esofagogástrica, aumentando el tono y reduciendo las relajaciones transitorias del EEI, y en algún caso también modificando el flujo y composición de la saliva y la secreción de bicarbonato por las glándulas esofágicas. La cisaprida es el fármaco mejor estudiado. Posee una eficacia similar a los anti-H<sub>2</sub>, pero su uso ha sido restringido por la aparición de efectos adversos graves cardiovasculares. El tegaserod, un agonista parcial de receptores 5-HT<sub>4</sub>, con efecto sobre la motilidad y citoprotector también fue retirado del mercado por razones de seguridad<sup>20</sup>. El resto de procinéticos (cinitaprida, levosulpirida, cleboprida, metoclopramida, domperidona y maróridos como la eritromicina) han sido insuficientemente evaluados, aunque pudieran tener indicación, asociados a un IBP, en el subgrupo de pacientes con predominio de la regurgitación y con retraso del vaciamiento gástrico.

■ **Agentes antirreflujo:** su acción se basa en contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos que generan el reflujo. El baclofeno es un agonista de los receptores para el GABA capaz de incrementar la presión del EEI y reducir el número de eventos de reflujo, tanto ácido como no ácido. Los cannabinoides reducen el número de relaciones transitorias del EEI. Ambos han visto limitada su aplicación por sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central<sup>20</sup>.

■ **Moduladores de la sensibilidad visceral:** no existen evidencias suficientes que permitan recomendar su empleo generalizado en la ERGE. Se piensa que los pacientes con pirosis funcional podrían beneficiarse de este heterogéneo grupo farmacológico que incluye, entre otros, antidepressivos tricíclicos, trazodona, e inhibidores de la recaptación de serotonina.

■ **Quimioprevención:** la asociación de Aspirina® o AINE y antisecreción enérgica ha demostrado ser capaz de inhibir la proliferación celular en el esófago de Barrett. Datos preliminares con antioxidantes sugieren su beneficio sobre la prevención del daño mucoso provocado por el reflujo biliar<sup>20</sup>. Todavía es prematuro llevar a cabo una recomendación firme en este campo.

### Cirugía

La funduplicatura total o parcial constituye una alternativa al tratamiento médico en grupos seleccionados de pacientes. Su efectividad es similar o incluso superior al tratamiento médico en términos de control sintomático, de curación de esofagitis, y de calidad de vida medida al año de la intervención<sup>25</sup>. La posibilidad de realizar la intervención por vía laparoscópica comporta ventajas añadidas en términos de ahorro de costes, días de estancia hospitalaria y tiempo de incorporación al trabajo<sup>26</sup>. Sus indicaciones con mayor consenso son<sup>7</sup>:

■ Pacientes jóvenes con buena respuesta sintomática a tratamiento farmacológico pero que, o bien prefieren la cirugía a la opción de un tratamiento médico crónico, o bien son intolerantes a éste.

■ Síntomas persistentes debidos a regurgitación, y especialmente si aparecen complicaciones respiratorias.

■ Estenosis pépticas esofágicas recurrentes en individuos jóvenes.

Sin embargo, la morbilidad de este tipo de cirugía –imposibilidad para eructar o vomitar, disfagia,



siedad precoz— se sitúa en torno al 10-20% y la mortalidad es aproximadamente del 0,5%. En algunas series, al cabo de 5 años más del 50% de los pacientes requieren nuevamente fármacos antisecretores<sup>27</sup>. Por estos motivos debe subrayarse la necesidad de que el abordaje quirúrgico sea llevado a cabo por un grupo con experiencia.

En lo que se refiere a los pacientes con EB, comparado con el tratamiento médico la funduplicatura no ha demostrado firmemente ser capaz de mejorar la tasa global de degeneración neoplásica, aunque pudiera obtener ventaja en el subgrupo de pacientes en los que la intervención es eficaz y consigue un control mantenido del reflujo<sup>20</sup>. Finalmente, la esofagectomía es una opción a considerar ante el hallazgo de displasia de alto grado (DAG), especialmente si ésta es multifocal, debido a que las posibilidades de degeneración carcinomatosa en este subgrupo son superiores al 50%. Ahora bien, la elevada morbilidad y mortalidad del procedimiento (40-50% y 2-15%, respectivamente)<sup>28</sup> desaconsejan su aplicación cuando el equipo quirúrgico posee escasa experiencia y existen alternativas de tratamiento endoscópico. La cirugía será inevitable cuando se produzca un fallo en la terapia endoscópica o se constate la presencia de invasión submucosa profunda o metástasis linfáticas.

### Tratamiento endoscópico

La dilatación endoscópica de una estenosis péptica constituye un procedimiento rutinario en la mayoría de las Unidades de Endoscopia. Para el tratamiento del reflujo se han ensayado una amplia variedad de técnicas que incluyen la gastroplastia endoluminal (plicaturas y suturas), la radiofrecuencia (método de Stretta), la inyección de polímeros, y la colocación de prótesis expandibles de hidrogel. Ninguna ha obtenido indicación terapéutica por lo que su uso debe restringirse a un contexto de ensayos clínicos prospectivos<sup>29</sup>.

El tratamiento endoscópico del esófago de Barrett incluye técnicas de resección mucosa y técnicas ablativas que pueden utilizarse de forma combinada. Entre estas últimas están la radiofrecuencia (método HALO), la terapia fotodinámica, la termocoagulación con argón plasma y la crioterapia. Si bien no son procedimientos exentos de efectos adversos (estenosis, fotosensibilización, sangrado, etc.), su seguridad es superior a la de la alternativa quirúrgica, y su relación entre coste y utilidad altamente favorable<sup>30</sup>. Aunque aún no se dispone de

resultados concluyentes sobre su eficacia a largo plazo se consideran alternativas válidas a la esofagectomía en el tratamiento de la displasia de alto grado y el adenocarcinoma superficial del esófago. Se precisan más estudios para avalar su aplicación sistemática en pacientes con EB sin displasia<sup>31</sup>.

### Seguimiento

La ERGE no complicada no se considera subsidiaria de seguimiento endoscópico periódico. El seguimiento solo debe ser clínico salvo que aparezcan síntomas de alarma o refractariedad al tratamiento. La relación entre coste y efectividad no justifica la realización de esofagoscopias periódicas para evaluar el posible asiento de un esófago de Barrett o de un adenocarcinoma<sup>32</sup>. La presencia de estenosis y/o úlceras profundas en el esófago, obliga, sin embargo a la realización de endoscopias periódicas hasta la resolución de la lesión, con toma de biopsias repetidas para el despistaje de malignidad<sup>6</sup>.

Se discute hoy en día si resulta “rentable” el seguimiento endoscópico de los pacientes con esófago de Barrett sin signos de displasia. Las guías de consenso proponen que se efectúe, con independencia de la longitud del segmento metaplásico, cada 3-5 años en ausencia de displasia, cada 6-12 meses si existe displasia de bajo grado, y en un plazo inferior a 3 meses si se ha detectado una displasia de alto grado<sup>33</sup> (figura 6).

### Resumen y conclusiones

La ERGE es una enfermedad que produce síntomas de curso crónico y recidivante. Aunque la mayoría de los pacientes evolucionan de un modo benigno y se dispone de recursos terapéuticos altamente eficaces para su control, el clínico no puede subestimar la importancia de este problema de salud. No en vano, el impacto que produce sobre la calidad de vida y el reconocimiento de su potencial de malignidad convierten a esta enfermedad en un problema asistencial de primer orden y justifica la necesidad de un esfuerzo investigador permanente. Solo de este modo podrán resolverse las numerosas interrogantes que sigue suscitando, tanto en el ámbito de la atención primaria, como en los foros más especializados.

### Bibliografía

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal de-

Sección 2. Esófago

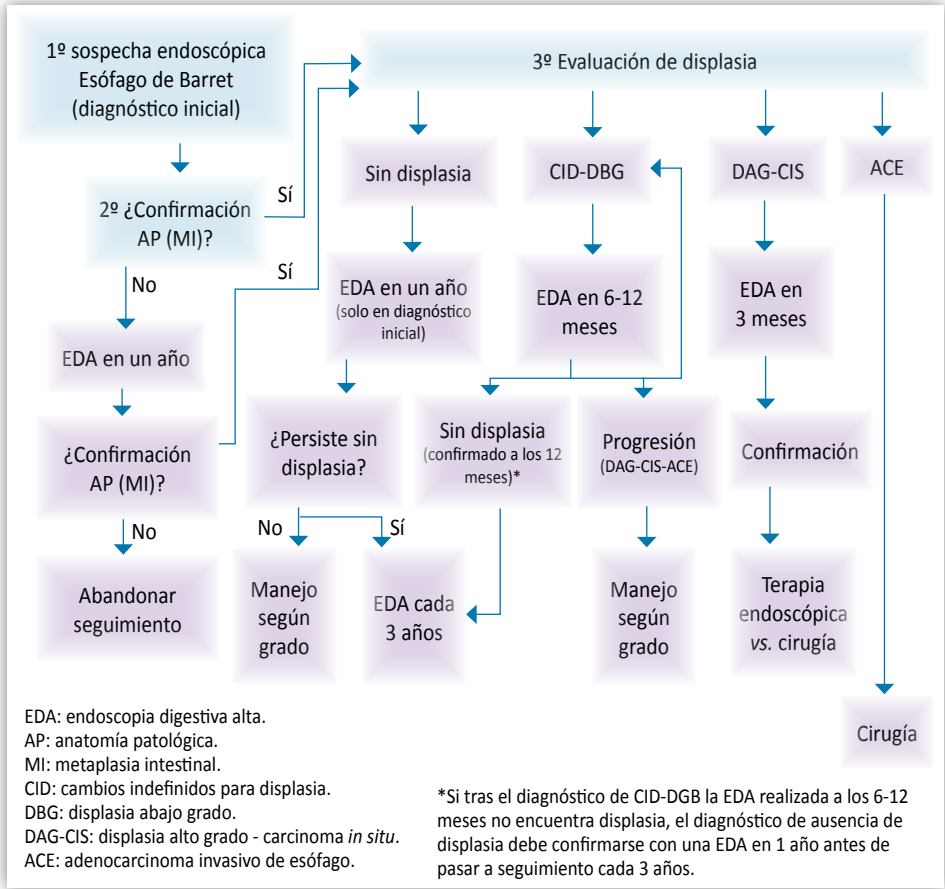


Figura 6. Estrategia de seguimiento para el esófago de Barrett.

finition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54;710-17.
- Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM, Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006(1);23:175-84.
- Díaz-Rubio M, Moreno-Elola Olaso C, Rey E et al. Symptoms of gastro-esophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
- Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P. Race, eth-

nicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut* 2009;58:182-8.

- Richter JL, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 9.ª edition. Saunders, Elsevier. Philadelphia, 2010:705-26.
- Richter JL. The Many Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Presentation, Evaluation, and Treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36;577-99.
- Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008(15);27:449-64.



9. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:39-46.
10. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-13.
11. Hungin APS, Raghunath AS, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extraoesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Family Practice* 2005;22:591-603.
12. Lippmann QK, Crockett SD, Dellon ES, Shaheen NJ. Quality of life in GERD and Barrett's esophagus is related to gender and manifestation of disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2695-703.
13. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
14. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.
15. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222-7.
16. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
17. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. <http://www.guiasgastro.net>.
18. Gawron AJ, Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2010 Aug 14;16:3750-6.
19. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007(15);25:143-53.
20. Armstrong D, Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:393-418.
21. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, 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* 2010 10;(11):CD002095.
22. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58(2):295-309.
23. Wassenaar EB, Oelschlagel BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010 Aug 14;16:3773-9.
24. Bansal A, Kahrilas PJ. Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra-oesophageal syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:961-8.
25. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17;3:CD003243.
26. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1548-61.
27. Ruiz Tovar J, Díez Tabernilla M, Chames A, Morales V, Sanjuanbenito A, Martínez Molina E. Clinical outcome at ten years after laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet. *Am Surg* 2010;76:1408-11.
28. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: A risk analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2005;3:37.
29. Vassiliou MC, Von Renteln D, Rothstein RI. Recent advances in endoscopic antireflux techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:89-101.
30. Menon D, Stafinski T, Wu H, Lau D, Wong C. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy. *BMC Gastroenterology* 2010;10:111.
31. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20:CD004060.
32. Barbiere JM, Lyratzopoulos G. Cost-effectiveness of endoscopic screening followed by surveillance for Barrett's esophagus: a review. *Gastroenterology* 2009;137:1869-76.
33. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084-91.

