

PUNTO DE VISTA

## Enfermedad por reflujo gastroesofágico: aspectos actuales etiopatogénicos y diagnósticos

M. Sobrino Faya y J.E. Domínguez Muñoz

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela*

---

*Sobrino Faya M, Domínguez Muñoz JE. Gastro-Oesophageal Reflux Disease: current etiologic, pathogenic and diagnostic aspects. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 114-119.*

---

### INTRODUCCIÓN

La patología ligada a la llegada de contenido gástrico al esófago demanda una proporción creciente de actuaciones, tanto en la consulta de los médicos generalistas como dentro de los servicios hospitalarios de Gastroenterología. Muchos de los conceptos que han estado marcando las pautas a seguir dentro de este capítulo son objeto de permanente revisión y, en no pocos casos, de cambios de orientación.

### ¿HA VARIADO EL CONCEPTO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO?

Clásicamente se acepta que existe enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) cuando en el curso de una endoscopia se observan lesiones esofágicas atribuibles a la acción del ácido desplazado desde el estómago. Pero este diagnóstico debe incluir también a aquellos individuos que experimenten síntomas relacionados con reflujo gastroesofágico que sean lo suficientemente intensos como para alterar su calidad de vida, aunque estos pacientes no presenten lesiones endoscópicas (1,2). De hecho, este grupo de pacientes endoscópicamente negativos es el más numeroso, constituyendo más de las dos terceras partes del total de afectados por esta enfermedad (3).

---

*Recibido:* 24-01-01.  
*Aceptado:* 29-01-01.

*Correspondencia:* J.E. Domínguez Muñoz. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. C/ Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. e-mail: jdominguezm@medynet.com

### ¿CÓMO SE PRODUCE?

Una serie de factores están implicados en los mecanismos que desencadenan ERGE. Unos tienen acción lesiva, otros juegan un papel protector, y otros intervienen fundamentalmente en el terreno de la percepción sintomática.

### Sobre el material refluído: ácido, pepsina, bilis, ERGE, RDGE...

Es sabido que no es necesario un estado de hipersecreción ácida para que se dañe la mucosa del esófago, aunque en el síndrome de Zollinger-Ellison sí se ha observado una mayor incidencia de lesiones esofágicas (4,5). A su vez, la pepsina ejerce su acción proteolítica con máxima intensidad a un pH entre 1 y 2 y debería tener lugar en el esófago en presencia de una importante concentración de ácido desplazado desde el estómago. La mucosa esofágica habitualmente presenta una aceptable resistencia a exposiciones al ácido relativamente prolongadas. Si junto al ácido está presente la pepsina, el daño se precipita rápidamente.

Por su parte, la acción detergente de la bilis altera la estructura lipídica de las membranas celulares. Las sales biliares incrementan la retrodifusión de hidrogeniones en las células de la mucosa esofágica favoreciendo su lesión a partir de un pH más elevado. Como observaron Sharma y Sampliner la mayoría de los episodios de reflujo duodenogastroesofágico (RDGE) se producen en un ambiente ácido, existiendo una correlación significativa entre reflujo ácido, presencia de bilis en esófago y concentraciones gástricas de ácidos biliares en ayunas (más evidente aún en casos de esófago de Barrett complicado). Por el contrario, el reflujo "alcalino" no evidenció tal correlación con la presencia de bilis en esófago ni con la concentración de ácidos biliares en estómago (6). Estos resultados confir-

man los hallazgos de Champion y cols., publicados tres años antes, concluyendo que el reflujo biliar acompaña al reflujo ácido y que la supresión de ácido con omeprazol reduce ambos significativamente, siendo el reflujo ácido el factor primario en el desarrollo de esófago de Barrett (7). Por ello, se debe evitar el término "alcalino" cuando se alude al reflujo duodenogastroesofágico.

### Dismotilidad

El Esfínter Esofágico Inferior (EEI) normofuncionante presenta habitualmente presiones de reposo más elevadas que las cavidades contiguas, lo que impide los episodios de reflujo. Hormonas, fármacos, alcohol, café, tabaco, chocolate, grasas, etc., modifican el tono del EEI. Aunque en la ERGE se han detectado presiones medias inferiores del EEI, cada vez se concede menos importancia a su tono de reposo. Por el contrario, las *relajaciones transitorias (RTEEI)* parecen ser el mecanismo de RGE más frecuente (8) cuyo desencadenante principal, aunque no el único, es la distensión del fundus gástrico (9,10).

La *superóxido dismutasa* podría actuar como agente favorecedor de hipotonía del EEI. En la inflamación se producen radicales libres (superóxido) que tienen capacidad de inactivar el Óxido Nítrico (NO) en las fibras musculares del EEI. El NO es el neurotransmisor inhibitorio NA-NC de mayor importancia funcional en el EEI, en cuya relajación interviene. El superóxido actuaría inactivando el NO, pero la acción de sistemas enzimáticos antioxidantes como el de la superóxido dismutasa, impediría esa inactivación con lo que se mantendría la acción inhibitoria, relajadora en último término, del NO sobre el EEI (11).

En animales de experimentación (hurón) Blackshaw y Dent han comprobado que la instilación intraesofágica de ácido provoca liberación de *sustancia P* desde terminaciones nerviosas aferentes, la cual, a través de receptores neurokinina-1 (NK-1), activaría vías inhibitorias locales del EEI (12).

Los trastornos del *peristaltismo esofágico* y los *cam-bios posturales* pueden comportar alteraciones del *aclaramiento esofágico*. Se ha implicado también a la *saliva* como factor influyente en el aclaramiento, pero posiblemente el principal papel protector de la saliva tenga lugar como neutralizante dada su riqueza en bicarbonato. El *vaciamiento gástrico alterado* sería otro parámetro favorecedor de RGE.

### Presión intraabdominal

Cuando la presión intraabdominal es superior a la del EEI se constituye en factor de RGE. Para evitarlo, en sujetos normales el EEI aumenta su tono fisiológicamente en condiciones de hiperpresión intraabdominal.

### Barrera mucosa esofágica

Está favorecida por las uniones intercelulares y mecanismos homeostáticos intracelulares reguladores del pH, sin olvidar la liberación de bicarbonato desde los vasos de la lámina propia (13,14). Las alteraciones de esta barrera mucosa tendrían un papel importante no sólo en la aparición de lesiones, sino también en la ERGE sin esofagitis, dado que la permeabilidad epitelial a los iones hidrógeno es diferente en los sujetos sanos y en los pacientes con ERGE, con y sin esofagitis (15). De hecho, en pacientes sintomáticos sin lesiones endoscópicas, se ha comprobado mediante microscopía electrónica la existencia de una mayor amplitud en el espacio que existe entre células contiguas de la superficie del epitelio escamoso del tercio inferior esofágico (16).

### Hipersensibilidad esofágica

Una proporción significativa (alrededor de la tercera parte) de individuos con pirosis, que recurren a tratamiento antiácido pese a ser endoscópica y pH-métrica-mente negativos, parece tener un umbral más bajo de sensibilidad esofágica para estímulos químicos y mecánicos como se ha podido confirmar experimentalmente con test de Bernstein, distensión con balón intraesofágico y monitorización del pH (17).

### Helicobacter pylori

Numerosos estudios publicados en los últimos años sobre la relación del *Helicobacter pylori* con la ERGE han mostrado unos resultados muy variables, llegando incluso a ser contradictorios, al menos en apariencia.

Tanto la liberación de NO, que reduce el tono del EEI, como el aumento de producción de gastrina, con la consiguiente hiperproducción de ácido, podrían ser mecanismos favorecedores de ERGE relacionables con *H. pylori*. Por el contrario, la propia gastrina mejoraría el tono del EEI, y la concentración de amonio tendría capacidad de tamponar el ácido gástrico (18,19).

De muchos trabajos de investigación parece deducirse que el *Helicobacter pylori*, no sólo no se comporta como patógeno en la ERGE, sino que su erradicación puede hacerla aparecer, o bien empeorar la evolución del proceso. Labenz publicaba en 1997 que pacientes con úlcera duodenal a los que se erradica el *Helicobacter* tienen riesgo elevado de desarrollar ERGE, considerando factores de riesgo la ganancia de peso, el sexo masculino y la severidad de la gastritis de cuerpo (20). Otro trabajo de aparición mucho más reciente concluye que la incidencia de ERGE (esofagitis endoscópica y/o síntomas) aumenta en los pacientes tras serles realizada erradicación del *Helicobacter pylori*; la diferencia no parece atribuible a ganancia de peso, hábitos o estirpes de *Helicobacter pylori*

(21). Un estudio publicado simultáneamente sobre 225 pacientes con ERGE muestra que los infectados por *Helicobacter pylori* presentan esofagitis significativamente menos severa que los no infectados, no siendo *Helicobacter* positivo ninguno de los seis diagnosticados de esófago de Barrett en esta serie (22).

Sin embargo, la evidencia actual indica que el *H. pylori* no juega ningún papel en los mecanismos patogénicos de la ERGE (23,24). Del análisis crítico de la literatura se puede extraer la información de que el *Helicobacter* protege frente a la ERGE sólo en los casos en los que el germen ha causado una gastritis crónica atrófica de cuerpo gástrico, con disminución de la secreción ácida y con pH intragástrico habitualmente superior a 3,0 (24,25). En estas circunstancias, la erradicación del *H. pylori* en sujetos con base patogénica predisponente a ERGE induciría el desarrollo de esta enfermedad una vez se normalizase la secreción ácida gástrica. Por otra parte, la erradicación del *H. pylori* en pacientes con ERGE no conlleva un empeoramiento de la enfermedad (26).

En la práctica deben prevalecer dos criterios básicos: a) el papel del *Helicobacter pylori* en la ERGE es prácticamente nulo en la mayoría de los casos, y b) la patología por reflujo no debe condicionar la indicación de erradicación cuando ésta sea necesaria (19,27,28).

### Hernia hiatal

Publicaciones recientes sugieren que los cambios anatómicos que acompañan a la hernia hiatal aumentan la frecuencia de relajaciones transitorias del EEI inducidas por la distensión gástrica (29), a lo que se sumarían otros factores como la pérdida del efecto compresor del diafragma sobre el segmento del EEI. Es decir, la hernia de hiato es un factor de riesgo para el desarrollo de la ERGE, pero no se asocia de forma consistente a esta patología (21,30,31), por tanto, la hernia de hiato por sí misma no es indicación de tratamiento.

### Irrupción ácida nocturna

El fenómeno que se da en algunos individuos que reciben tratamiento con IBP, conocido como "irrupción ácida nocturna" (*nocturnal acid breakthrough*), consiste en la persistencia de un pH gástrico por debajo de 4, mantenido a lo largo de, al menos, una hora durante el periodo de descanso nocturno. La producción de esta secreción ácida probablemente esté relacionada con una elevada concentración de histamina. Los episodios de reflujo que tienen lugar bajo esta situación pueden implicar un daño especialmente severo sobre la mucosa del esófago (32) y explicarían la ocasional refractariedad al tratamiento con IBP que se observa en algunos pacientes con ERGE (33).

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ENFERMEDAD POR REFLUJO?

La sintomatología en la ERGE es muy variable (pirosis, regurgitaciones, dolor torácico, disfagia u odinofagia, tos nocturna –con o sin crisis de asma bronquial–, síntomas ORL –laringitis, afonía– o bucales –erosión del esmalte dental–) y en muchas ocasiones, la clínica subjetiva no se corresponde con los grados de severidad de las lesiones observadas en la endoscopia.

La pirosis asociada a reflujo gastroesofágico se presenta más frecuentemente tras la ingesta, puesto que la mayoría de los episodios de reflujo son postprandiales (34), mientras que las molestias nocturnas aparecen en muy inferior proporción de pacientes, aunque en éstos las lesiones esofágicas suelen ser más severas (32,35).

En cualquier caso, debe prestarse especial atención a la detección de síntomas de alarma (disfagia, odinofagia, anemia, pérdida de peso, hemorragia), así como evitar que se interpreten como manifestaciones del RGE síntomas debidos a patología extradigestiva, más concretamente cardiovascular (angina de pecho, aneurisma diseccante torácico), por ejemplo, cuando la pirosis aparece ligada a esfuerzo físico, cede con reposo, se irradia a la espalda o es de corta duración (menos de quince o veinte minutos).

Excepto en el caso de pacientes previamente asintomáticos, las complicaciones de la ERGE son muchas veces una expresión de fracaso ligado a un diagnóstico incorrecto, a un tratamiento inadecuado o ambas cosas. Úlcera, hemorragia, estenosis, esófago de Barrett o adenocarcinoma son entidades a menudo evitables.

### Esófago de Barrett

Se caracteriza por la aparición de epitelio columnar que, a partir de la unión esofagogástrica y en sentido proximal, reemplaza al epitelio escamoso que normalmente presenta la mucosa esofágica. El epitelio metaplásico de Barrett más frecuente es del tipo *intestinal especializado*, también llamado *metaplasia intestinal incompleta*, caracterizado por su arquitectura vellositaria y la presencia de células caliciformes (pueden darse otros dos tipos de metaplasia: la *cardial* y la *fúndica* o *gástrica*) (36), y se asocia a un riesgo entre 30 y 125 veces más alto de padecer adenocarcinoma que el resto de la población (37). Finalmente, definen el esófago de Barrett dos criterios: la presencia de forma *especializada* en cualquier lugar del esófago o bien la existencia de forma *cardial* o *fúndica* a menos de 36 cm de los incisivos. La displasia glandular sería una situación precursora de malignización.

## ¿EXISTE LA PRUEBA DEFINITIVA PARA DIAGNOSTICAR ERGE EN TODOS LOS CASOS?

### Endoscopia y tratamiento empírico

Aunque en muchos pacientes no hay correlación entre los síntomas que padecen y los hallazgos de la endoscopia, ésta debe ser la primera exploración a realizar, porque va a establecer si existe lesión, y su gravedad, o si la mucosa está intacta. Permite detectar o descartar otras opciones diagnósticas (neoplasias, acalasia, hernia hiatal, infecciones, cirugía previa, etc.) y posibilita además la toma de biopsias.

¿Cuándo se debe realizar endoscopia? En primer lugar, debe hacerse endoscopia precoz siempre que existan síntomas de alarma. En ausencia de ellos la indicación de endoscopia es motivo de controversia, sobre todo como indicación inmediata. Cabe argumentar a favor de su realización que tranquiliza al paciente (y al médico), permite detectar y valorar el grado de esofagitis (o un posible esófago de Barrett), permite ajustar el tratamiento, acabará siendo inevitable en pacientes que requieren medicación asiduamente y tiene máximo valor diagnóstico antes de que el paciente reciba tratamiento (38). Por el contrario, existe un amplísimo consenso entre los expertos acerca de que rutinariamente no está indicada la endoscopia en pacientes con síntomas leves y poco frecuentes, y por otra parte, el riesgo de adenocarcinoma ligado a esófago de Barrett parece ser escaso en pacientes no seleccionados de Atención Primaria, aunque algunos resultados sobre esta cuestión son contradictorios (39,40).

Teniendo en cuenta criterios de rentabilidad, no sólo económica sino también clínica, se puede indicar endoscopia a pacientes no "endoscopiados" previamente que necesitan tratamiento continuado o que han venido presentando al menos dos episodios semanales de reflujo en los últimos seis meses. Se precisarán más estudios sobre la utilidad de la endoscopia en estos pacientes, el riesgo de no hacerla y el impacto de la endoscopia precoz en la calidad de vida (41).

En todo caso, debe tenerse presente que el tratamiento empírico con IBP a dosis altas (20-40 mg de omeprazol, o su equivalente, cada 12 horas) tiene valor como diagnóstico provisional de ERGE antes de la endoscopia, o después de ella cuando es negativa, sobre todo en pacientes con síntomas clásicos de reflujo tales como pirosis. Es más, se ha comprobado mucha mayor correlación (con un grado similar de sensibilidad diagnóstica) entre los resultados de la prueba con IBP y la pH-metría, que entre ésta y la endoscopia (42-44).

Aunque la endoscopia es la prueba fundamental para establecer el grado de enfermedad, los cambios macroscópicos que acompañan a la enfermedad por reflujo abarcan un rango extremadamente variado, otorgándole a la endoscopia una alta especificidad diagnóstica junto a una baja sensibilidad.

Un Grupo Internacional de Trabajo apoyado por la Or-

ganización Mundial de Gastroenterología, tras una labor de seis años, ha desarrollado un nuevo sistema de gradación de la esofagitis por reflujo, presentado por vez primera en Los Ángeles en el Congreso Mundial de Gastroenterología de 1994. En ella se emplea el concepto de "ruptura mucosa" (*mucosal break*) como un área de escara o un área de eritema con una discreta demarcación lineal entre ella y la mucosa adyacente. La extensión de estas lesiones comporta no sólo valor diagnóstico, sino también pronóstico, así como capacidad de predecir el grado de respuesta al tratamiento. Las crestas o cimas de los pliegues mucosos serían puntos de referencia identificados durante una insuflación parcial del esófago. A diferencia de otros, este método de gradación endoscópica ha sido realizado bajo un riguroso proceso de validación y se ha basado en una exhaustiva investigación sobre el grado de acuerdo entre los endoscopistas para identificar lesiones endoscópicas características de enfermedad por reflujo (45).

En la Clasificación de Los Ángeles las complicaciones de la enfermedad por reflujo tales como estenosis, úlcera o metaplasia de Barrett, se registran aparte según estén o no presentes.

### Clasificación de Los Ángeles

- 
- Grado A.** Una o más "rupturas mucosas" no mayores de 5 mm, que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos
- Grado B.** Una o más "rupturas mucosas" mayores de 5 mm, que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos
- Grado C.** "Rupturas mucosas" que se extienden entre las crestas de dos o más pliegues mucosos, pero que afectan a menos del 75% de la circunferencia esofágica
- Grado D.** "Rupturas mucosas" que afectan como mínimo al 75% de la circunferencia esofágica
- 

### Radiología

Su empleo en la ERGE es cada vez más restringido. Es útil en la valoración de segmentos estenóticos largos e infranqueables con el endoscopio y en el diagnóstico de hernia hiatal. Pero ni los episodios fluoroscópicos de reflujo tienen valor diagnóstico, ni el hallazgo de una hernia de hiato implica la existencia de enfermedad por reflujo (30,31).

### pH-metría de 24 horas

Permite efectuar una correlación temporal entre los episodios de reflujo, sus posibles desencadenantes y los

síntomas que percibe el paciente. La pH-metría de 24 horas debe restringirse a casos especiales o atípicos en que no es posible establecer el diagnóstico por otros métodos. Su principal indicación sería la valoración de pacientes sintomáticos que no presentan lesiones endoscópicas o que presentan clínica atípica relacionable con RGE, así como evaluar resultados terapéuticos. Con sondas como la Bilitec 2000 de fibra óptica, o sistema fibrótico espectrofotométrico, se puede monitorizar también el reflujo biliar duodenogastroesofágico (6,7). Sin embargo, diversos estudios con largas series de pacientes demuestran que la pH-metría de 24 horas no puede aceptarse como la prueba diagnóstica definitiva para la ERGE (46-48).

### Manometría esofágica

Posibilita la detección y diagnóstico de trastornos motores esofágicos, y la medida de la longitud y el tono del EEI. Al aportar información sobre la función propulsiva del esófago permite conocer su capacidad de aclaramiento. En pacientes que van a someterse a cirugía antirreflujo es esencial para descartar un trastorno motor primario. No se debe ignorar que la existencia de una presión media del EEI en valores normales (entre 15 y 30 mmHg) no descarta la existencia de reflujo.

### COROLARIO

La enfermedad por reflujo afecta a un amplio sector de la población. Dejando aparte la importante tarea que corresponde a los médicos de Atención Primaria, encargados de atender a la mayor parte de estos pacientes, es fundamental continuar la labor investigadora para que el progreso en el conocimiento de las causas de la enfermedad por reflujo se traduzca en enfoques terapéuticos aún más eficaces.

La ERGE no es un proceso necesariamente vinculado a la hiperproducción de ácido, sino que la clave principal es el estado funcional del esfínter esofágico inferior y, más concretamente, sus relajaciones transitorias.

El papel de los neurotransmisores, el *Helicobacter pylori*, la acción del reflujo biliar (y su sinergismo con el ácido) en la esofagitis y en los cambios metaplásicos del esófago, las alteraciones histológicas que facilitan el desarrollo de la enfermedad, son sólo ejemplos de aspectos en los que se han producido importantes avances, pero que al mismo tiempo demandan continuidad investigadora. Por otra parte, el nuevo sistema de gradación endoscópica de la esofagitis por reflujo ya ha sido objeto de evaluación, con resultados publicados recientemente confirmando su utilidad (49), mientras el tratamiento empírico con IBP mantiene toda su vigencia como prueba diagnóstica. La llamada "irrupción ácida nocturna" amplía las posibilidades de la pH metría de 24 horas, permitiéndole aportar matices adicionales que pueden repercutir de forma significativa en la pauta terapéutica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Glise H, Hallerback B, Johansson B. Quality of Life assessments in the evaluation of gastroesophageal reflux and peptic ulcer disease before, during and after treatment. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (suppl. 208): 133-5.
2. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl. 221): 8-13.
3. Glise H. Quality of life and cost of therapy in reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (suppl. 210): 38-42.
4. Hirschowitz BI. A critical analysis with appropriate controls of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-58.
5. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98(2): 341-6.
6. Sharma P, Sampliner RE. GERD, DGER, or both in Barrett's esophagus? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(5): 903-4.
7. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107(3): 747-54.
8. Dent J. Patterns of lower esophageal sphincter function associated with gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103: 29S-32S.
9. Boulang J, Mathieu S, D'Amato M, Abergel A, Dapigny M, Bomme-laer G. Cholecystokinin in transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gut* 1997; 40: 575-81.
10. Holloway RH, Lyrenas E, Ireland A, Dent J. Effect of intraduodenal fat on lower oesophageal sphincter function and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 1997; 40(4): 449-53.
11. Leichus LS, Thomas RM, Murray JA, Conklin JL. Effects of oxygen radicals and radical scavenging on opossum lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1997; 42(3): 592-6.
12. Blackshaw LA, Dent J. Lower oesophageal sphincter responses to noxious oesophageal chemical stimuli in the ferret: Involvement of tachykinin receptors. *J Auton Nerv Syst* 1997; 66(3): 189-200.
13. Tobey NA. How does the esophageal epithelium maintain its integrity? *Digestion* 1995; 56 (suppl. 1): 45-50.
14. Orlando RC. Reflux esophagitis. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds). *Textbook of Gastroenterology*. New York: Lippincott-Raven, 1998
15. Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C, Lundell L, Orlando RC. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired with gastroesophageal reflux disease?. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(5): 454-8.
16. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1200-05.
17. Rodríguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Meerveld BG-V, Miner PB Jr. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3): 628-31.
18. De Koster E. Adverse events of HP eradication: Long term negative consequences of HP eradication. *Acta Gastro-enterol Belg* 1998; 61(3): 350-1.
19. Pace E, Bianchi Porro G. Gastro-oesophageal reflux and *Helicobacter pylori*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 (suppl. 3): S289-93.
20. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1442-7.
21. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 914-20.
22. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Ng AC, Go MY, Wong SK, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(4): 427-32.
23. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, Von Amim U, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 10(6): 465-8.
24. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks IA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45(2): 181-5.

25. Manes G, Mosca S, Laccetti M, Lionello M, Balzano A. Helicobacter pylori infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and non erosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(7): 658-62.
26. Malfertheiner P, Gerards C. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease: coincidence or association? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(5): 731-41.
27. Dent J. Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Digestion* 1998; 59: 433-45.
28. Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: Friends or foes? *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46(26): 1023-9.
29. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118(4): 668-95.
30. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1181-5.
31. Ott DJ, Glauser SJ, Ledbetter MS, Chen MYM, 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. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 557-9.
32. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(12): 1235-40.
33. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115(6): 1335-9.
34. Johnsson L, Adlouni W, Johnsson F, Joelsson. Timing of reflux symptoms and esophageal acid exposure. *Gullet* 1992; 2(2): 58-62.
35. Robertson DAF, Aldersley MA, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated esophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-8.
36. Mitros FA. Esophagus: Non-Neoplastic Diseases. En: *Atlas of Gastrointestinal Pathology*. London: Mosby-Wolfe; 1994; 1. p. 14-5.
37. Spechler SJ, Robins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, et al. Adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: an overrated risk? *Gastroenterology* 1984; 87: 927-33.
38. Ellis KK, Oehlke M, Helfand M, Lieberman D. Management of symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(9): 14172-4.
39. Van der Burgh A, Dees J, Hop WCJ, Van Blankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996; 39(1): 5-8.
40. Williamson WA, Ellis FH, Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT, Heatley GJ, et al. Barrett's esophagus: Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med* 1991; 151(11): 2212-6.
41. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Supl 2): 9-10.
42. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155(16): 1808-12.
43. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Duming AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1): 5946.
44. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(4): 389-96.
45. Armstrong D, Bennet JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche J-P, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111(1): 85-92.
46. Shi G, Bruley Des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche J-P. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995; 37(4): 457-64.
47. Olden K, Triadafilopoulos G. Failure of initial 24-hour esophageal pH monitoring to predict refractoriness and intractability in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86 (9): 1142-6.
48. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well can quantitative 24-hour intraoesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci* 1995; 40 (6): 1317-24.
49. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2): 1720.