

PUNTO DE VISTA

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: nuevas perspectivas terapéuticas

M. Sobrino Faya y J. E. Domínguez Muñoz

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

Sobrino Faya M, Domínguez Muñoz JE. Gastro-oesophageal reflux disease: new therapeutic perspectives. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 248-252.

INTRODUCCIÓN

Desde épocas recientes se han experimentado grandes avances en la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos y en los procedimientos diagnósticos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que, en muchos casos, todavía no encuentran la correspondiente repercusión en las medidas de tratamiento. El objeto de esta revisión es procurar coordinar el manejo terapéutico con el alto nivel de conocimientos alcanzado en otras áreas de esta patología.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Tradicionalmente el tratamiento de la ERGE se ha orientado en dos sentidos: a) actuar contra el reflujo (con medidas generales, procinéticos, cirugía, etc.) y b) actuar frente al pH del material refluído (mediante antiácidos, antisecretores, adsorbentes o citoprotectores). Sin embargo la información aportada en épocas recientes por numerosos grupos de trabajo, basada en los resultados de múltiples ensayos clínicos, obliga a replantearse las pautas que se han venido siguiendo en los últimos años.

Recibido: 24-01-01.
Aceptado: 24-01-01.

Correspondencia: DM. Sobrino Faya. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. C/ Galeras, s/n. 15705 Santiago de Compostela (La Coruña).

Medidas generales: ¿qué hacer con la cabecera de la cama?

En algunos casos puede ser útil evitar alcohol, café, tabaco, comidas copiosas y determinados alimentos que causan RGE, decúbito postprandial, sobrepeso, etc., pero ello no cura la esofagitis y no siempre mejora los síntomas. Además, generalmente estas medidas ya han sido ensayadas cuando se acude al médico y se han demostrado inútiles para tratamientos a largo plazo. Pautas ampliamente extendidas, como elevar la cabecera de la cama, no tienen sentido dado que la mayoría de los episodios de reflujo son postprandiales (1,2) y el beneficio nocturno suele ser mínimo si se compara con otras opciones disponibles. Probablemente deba valorarse de forma individualizada el evitar determinados fármacos que pueden reducir la presión del EEI (teofilina, calcioantagonistas, nitratos, agonistas betaadrenérgicos, anticolinérgicos o benzodiazepinas). Consideración aparte merecen sustancias como el cloruro potásico o el alendronato, con acción irritante directa sobre la mucosa esofágica.

Fármacos. ¿Demasiadas opciones?

Varios grupos de fármacos se continúan utilizando para el tratamiento del reflujo. Es evidente que existe una jerarquía de eficacia entre los medicamentos potencialmente útiles en el tratamiento de la ERGE. A continuación se enumeran y comentan brevemente estos grupos de fármacos antes de establecer dicha escala jerárquica.

Procinéticos

Persiguen corregir las alteraciones del aclaramiento esofágico, la hipotonía del EEI y, fundamentalmente, el retraso del vaciamiento gástrico; sobre este último aspecto sí

han demostrado capacidad de actuación. Se pueden destacar dos grandes grupos de procinéticos, los antagonistas de la dopamina (metoclopramida, cleboprida y domperidona) y los colinomiméticos (cisaprida). Los primeros, con acción limitada sobre el esófago, mejoran el vaciamiento gástrico, pero pueden producir efectos neuroendocrinos y disquinesias extrapiramidales. La cisaprida reduce la incidencia de episodios de reflujo y no es depresora del sistema nervioso central ni tiene efectos antidopaminérgicos, por lo que no produce extrapiramidalismo ni liberación de prolactina; excepcionalmente puede causar arritmias si se asocia a drogas que inhiben la isoenzima del citocromo P450, CYP3A4, que metaboliza la cisaprida. Sin embargo, como tratamiento de mantenimiento, la cisaprida no ha superado al placebo en la prevención de la recidiva sintomática (3). Por su parte, la cinitaprida (derivado de la benzamida) actúa como agonista serotoninérgico de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₄, y como antagonista de los receptores 5-HT₂, sin aportar ventajas adicionales significativas al tratamiento del reflujo gastroesofágico. Numerosos estudios recientes, y otros en curso actualmente, valoran las posibilidades terapéuticas de los agonistas de la motilina que, de momento, parecen limitadas en la ERGE. Al igual que la cisaprida reducen la severidad de la pirosis diurna y mejoran el vaciamiento gástrico (4,5).

Neutralizantes del pH

Los antiácidos acostumbran a emplearse como la primera opción farmacológica en las fases iniciales de la ERGE y, junto con las medidas generales, controlan adecuadamente los síntomas del reflujo en un amplio grupo de pacientes. En el reflujo biliar se podría recurrir al hidróxido de aluminio y, por su capacidad adsorbente, a la colestiramina o al sucralfato, aunque existen mejores opciones para tratar el reflujo duodenogastroesofágico.

Sucralfato

Además de su acción citoprotectora formando complejos con las proteínas de la mucosa ulcerada, tiene efecto adsorbente, tanto de la pepsina como de las sales biliares, por lo que podría tener utilidad en reflujos ácidos y "alcalinos". Pierde eficacia si se emplea simultáneamente con antisecretores.

Antisecretores

Los antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina) podrían ser utilizados en los grados más leves de esofagitis. Sin embargo, la evidencia disponible no apoya su uso, salvo en determinados casos de *irrupción ácida nocturna* como se expone más adelante.

Los inhibidores de la bomba de protones –IBP– (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) son eficaces en todos los grados de esofagitis y deberán elegirse siempre en las formas moderadas o severas de esofagitis por reflujo ácido (6-8), sin olvidar su utilidad en otras formas de ERGE. También se emplean, junto a otras medidas, en el tratamiento del esófago de Barrett como después se indica.

Manejo farmacológico del paciente con ERGE

Es posible establecer una jerarquía de eficacia del arsenal farmacológico disponible y elegir entre una estrategia ascendente o descendente, hasta encontrar la dosis mínima eficaz que controle la enfermedad (Fig. 1) (9).

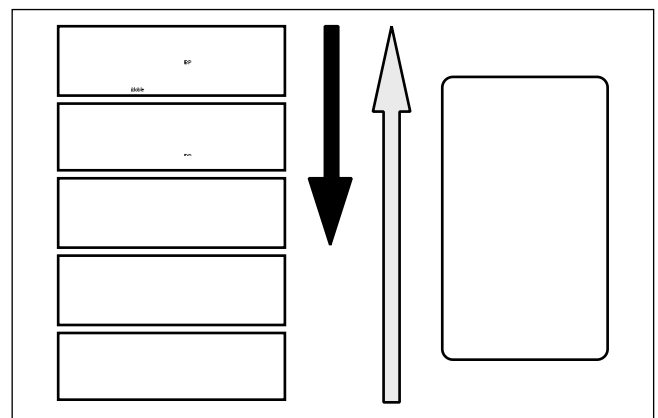


Fig. 1.- Modificado de The Genva reflux disease workshop report.

Como se ha dicho anteriormente, las medidas generales, junto con la toma de antiácidos, ya han sido adoptadas por la mayoría de pacientes cuando acuden al médico, por lo que no serán incluidas en esta valoración jerárquica. A ellas (y a los antiácidos) se puede recurrir cuando los síntomas sean leves e infrecuentes.

Probablemente una parte de los pacientes con enfermedad leve se beneficiarían de un tratamiento con anti-H₂ o procinéticos, combinados o por separado. Pero los datos aportados por numerosos estudios revelan una clara superioridad, en cuanto a eficacia, de los IBP (10-13). Es indiscutible que los grados más severos de esofagitis deben ser tratados con IBP. Pero si se tiene en cuenta que la eficacia de los hábitos de vida o de los antiácidos (o de ambos en combinación) es mínima, que la cisaprida u otros procinéticos (con o sin anti-H₂) son claramente inferiores a los IBP, que doblar la dosis de anti-H₂ no ha demostrado que suponga una ventaja evidente (14,15), y que la repetición de ensayos terapéuticos fallidos va a empeorar la relación coste/beneficio, la conclusión es que debe comenzarse el tratamiento con IBP, incluso en casos de terapia empírica inicial (16,17), para ir descendiendo en la escala jerárquica hasta alcanzar la dosis mínima efi-

caz, teniendo en cuenta la superioridad de los IBP también en los tratamientos de mantenimiento (18-20). Además, conviene insistir en que la supresión ácida con IBP a dosis doble normaliza los parámetros de reflujo ácido y también reduce de forma significativa el efecto del reflujo duodenogastroesofágico debido a que posiblemente ambas formas de reflujo tienen un papel sinérgico (21).

En los casos de pacientes que presentan episodios nocturnos de reflujo, es necesario tener presente el hecho conocido como irrupción ácida nocturna (*nocturnal acid breakthrough*) consistente en descenso del pH intragástrico por debajo de 4, de forma continuada durante más de 60 minutos, a lo largo de las horas de descanso nocturno, en sujetos a tratamiento con IBP. En estos pacientes con reflujo nocturno, que ya reciben dos dosis de IBP, la ranitidina al acostarse podría inhibir más eficazmente el ácido que una tercera dosis de IBP, posiblemente porque esta secreción nocturna esté vinculada a un aumento de la concentración local de histamina (22), mientras que, en este grupo de individuos, durante el día los anti- H_2 son menos útiles que los IBP para inhibir la producción ácida estimulada por alimentos. Sin embargo, esta dosis nocturna de ranitidina no excluye la necesidad de mantener la segunda dosis de IBP antes de la cena (23). Conviene comentar aquí que existen datos que permiten sospechar que la ausencia de *Helicobacter pylori* favorece la irrupción ácida nocturna en pacientes que reciben IBP (24).

Como tratamiento de mantenimiento puede optarse por IBP, sea a mitad de dosis, en administración intermitente, o a demanda (25,26). Recientemente, en un estudio de Klinkenberg-Knol y cols., que incluye pacientes con esofagitis severa, no candidatos a cirugía, tratados con omeprazol durante periodos prolongados (hasta más de once años), se ha confirmado la eficacia y seguridad de este fármaco en tratamientos de larga duración. En este trabajo la incidencia anual de atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico fue del 4,7% para pacientes *H. pylori* positivos y del 0,7% para los *H. pylori* negativos, influyendo en ello la mayor edad junto a la existencia de gastritis moderada o severa al comenzar el seguimiento (27). Se ha observado pérdida de eficacia en los anti- H_2 administrados en periodos prolongados, lo que posiblemente esté relacionado con un fenómeno de taquifilaxia. Ello apoya aún más el empleo de IBP en terapia de mantenimiento a largo plazo.

Cirugía

Se indicará cuando el tratamiento médico no consiga la eficacia deseada para eliminar la sintomatología, curar las lesiones y prevenir o resolver determinadas complicaciones. También en los casos de dependencia continua de la medicación, teniendo en cuenta la disponibilidad de equipo quirúrgico con suficiente destreza y experiencia, y las circunstancias del propio paciente (edad y/o expectativa de vida, riesgo operatorio, preferencia y aceptación).

La técnica laparoscópica se impone como vía de abordaje preferente para la funduplicatura de Nissen o la de Toupet ("envolturas" completa y parcial, respectivamente) (28). Aunque estudios de coste/beneficio muestran mayor rentabilidad para el tratamiento con omeprazol a los cinco años, los costes se equilibran al cabo de 10 años (29). La indicación para este tipo de cirugía decrece en casos de estenosis o de adinamia esofágica. En ocasiones será preciso recurrir a interposiciones de otros órganos (colon, yeyuno, estómago).

Tratamiento endoscópico antirreflujo

Desde épocas muy recientes, la vía endoscópica está abriéndose camino como una nueva alternativa a la cirugía convencional (por laparotomía o por laparoscopia) con el desarrollo de técnicas novedosas que, con la aparición de nuevo instrumental, permiten la realización endoscópica, transoral (sin incisión), de suturas y nudos para obtener por esta vía cambios anatómicos similares a la funduplicatura (30-32).

También se están desarrollando otras técnicas endoscópicas, como la inyección de sustancias, a nivel del EEI, ocupantes de espacio y no absorbibles que, al disminuir el calibre del canal del cardias, pudieran reducir los episodios de reflujo.

ALGUNOS COMENTARIOS SOBRE SITUACIONES ESPECIALES

Tratamiento (no quirúrgico) de la estenosis péptica

Tiene óptima respuesta a la dilatación endoscópica. Para evitar recidivas debe asociarse tratamiento médico energético con IBP y medidas generales. Es preciso destacar que múltiples estudios han demostrado que una fuerte inhibición del ácido reduce la necesidad de nuevas sesiones de dilatación (33-36). La profilaxis antibiótica debe tenerse en cuenta en determinados pacientes dado el riesgo de bacteriemia.

Tratamiento del esófago de Barrett, ¿realmente existe tratamiento eficaz?

Dado que se trata de una lesión premaligna, al menos en su forma intestinal especializada, se hacen necesarios tanto un especial control como la búsqueda de medios para su erradicación.

Inicialmente la pauta habitual suele aconsejar un seguimiento periódico (anual, en principio) con endoscopia y biopsias, asociando inhibidores de la bomba de protones, pero, salvo excepciones, no es posible lograr una regresión completa del esófago de Barrett con el empleo exclusivo de tratamiento antisecretor a dosis altas (37,38).

Si se detecta displasia de bajo grado cabe realizar tratamiento intensivo antirreflujo (omeprazol a dosis altas, medidas generales, etc.) y control endoscópico, con biopsias, a corto plazo (1-2 meses). Si persiste la displasia leve se mantendrán controles (EDA y biopsias) cada seis meses. Evidentemente, cuando existen signos de transformación neoplásica, adenocarcinoma *in situ* o displasia de alto grado, está indicada la resección quirúrgica.

En ausencia de cambios displásicos puede optarse por realizar cirugía antirreflujo, si es posible por vía laparoscópica, seguida de tratamiento antisecretor prolongado (a dosis mínima de 40 mg/día de omeprazol). No obstante en muchas ocasiones no se consigue hacer regresar completamente el epitelio metaplásico y los resultados son controvertidos (39).

Han abierto nuevas perspectivas los tratamientos encaminados a efectuar ablación endoscópica del epitelio de Barrett, mediante el empleo de electrocoagulación multipolar o con laserterapia, asociando inhibición farmacológica energética de la secreción de ácido (40).

Aún más recientemente ha comenzado a utilizarse con resultados prometedores la coagulación con argón-plasma para realizar la ablación endoscópica de la mucosa de Barrett, consiguiéndose la regresión macroscópica e histológica en una alta proporción de los casos tratados, en la mayor parte de los trabajos publicados (41-44). Se realizan una o varias sesiones, espaciadas por intervalos que permitan que las zonas sometidas a esta terapia epitelicen después de cada sesión, hasta la completa reepitelización escamosa, asociando tratamiento antisecretor con IBP. Es necesario continuar con estudios de seguimiento a más largo plazo para ir despejando interrogantes abiertos sobre grado de recurrencia o curaciones aparentes (45), o incluso sobre la posibilidad de que surja, o haya quedado oculto, un adenocarcinoma bajo el nuevo epitelio (46), pero también para poder precisar la dosis óptima de IBP que debe emplearse para obtener la erradicación definitiva del epitelio de Barrett, lo que confirmaría la eficacia de este método que todavía debe considerarse una técnica experimental.

COROLARIO

Un mejor conocimiento de la ERGE, fruto de las investigaciones realizadas en estos últimos años, junto con la disponibilidad de potentes fármacos antisecretores, ha permitido simplificar las pautas de tratamiento, al tiempo que se mejoran los resultados terapéuticos de forma evidente. Sin embargo, la raíz de esta patología se encuentra en el estado funcional del esfínter esofágico inferior y aquí todavía no se ha alcanzado el grado de eficacia farmacológica obtenida sobre la secreción de ácido.

La opción quirúrgica (por vía laparoscópica, a ser posible) debe tenerse en cuenta para aquellos pacientes con suficiente expectativa de vida, valorada ésta cuantitativa y

cualitativamente, de tal forma que sus costes resulten amortizados por el tiempo en que tales pacientes se vean libres de síntomas sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Abriendo una perspectiva inédita, todo parece apuntar a que, en un futuro próximo, podrá confirmarse la vía endoscópica como otra técnica consolidada para tratar el RGE.

Bajo programas bien diseñados es preciso proseguir la investigación sobre las nuevas alternativas para el tratamiento del esófago de Barrett, ante los prometedores resultados que ofrecen los procedimientos ablativos, en especial la electrocoagulación con argón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnsson L, Adlouni W, Johnsson F, et al. Timing of reflux symptoms and esophageal acid exposure. *Gullet* 1992; 2 (2): 58-62.
2. Robertson DAF, Aldersley MA, Shepherd H, et al. Patterns of acid reflux in complicated esophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-8.
3. McDougall NI, Watson RGP, Collins JSA, et al. Maintenance therapy with cisapride after healing of erosive oesophagitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (3): 487-95.
4. Verhagen MA, Samson M, Maes B, et al. Effects of a new motilide, ABT-229, on gastric emptying and postprandial antroduodenal motility in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (6): 1077-86.
5. Van Herwaarden MA, Samson M, Van Nispen CH, et al. The effect of motilin agonist ABT-229 on gastro-oesophageal reflux, oesophageal motility and lower oesophageal sphincter characteristics in GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (4): 453-62.
6. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903-12.
7. Thjodleifsson B, Dekkers CPM, Beker JA, et al. Rabeprazole sodium (E3810) once daily is similar to omeprazole 20 mg daily in the treatment of erosive or ulcerative GERD. *Gastroenterology* 1997; 112 (suppl): A312. Abstract.
8. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (7): 861-7.
9. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management -the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2).
10. Havelund T, Lind T, Wicklund I, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (7): 1782-9.
11. Zeitoun P, Rampal P, Barbier P, et al. Omeprazole (20 mg daily) compared to ranitidine (150 mg twice daily) in the treatment of esophagitis caused by reflux. Results of a double-blind randomized multicenter trial in France and Belgium. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13 (5): 457-62.
12. Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, et al. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a double-blind, randomized, Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (5): 625-32.
13. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112 (6): 1798-810.
14. Tytgat GN, Nicolai JJ, Reman FC. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 629-34.
15. Johnson NJ, Boyd EJ, Mills JG, et al. Acute treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial to compare 150 mg ranitidine b.d. with 300 mg ranitidine q.d.s. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3 (3): 259-66.

16. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10 (2): 119-24.
17. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (10): 974-9.
18. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J, et al. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antiseecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (3): 473-82.
19. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *New Engl J Med* 1995; 333 (17): 1106-10.
20. Gough AL, Long RG, Cooper BT, et al. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (4): 529-39.
21. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, et al. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107 (3): 747-54.
22. 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.
23. Khoury RM, Katz PO, Hammond R, et al. Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second dose omeprazole to suppress nocturnal gastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (5): 675-8.
24. Katsube T, Adachi K, Kawamura A, et al. Helicobacter pylori infection influences nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (8): 1049-56.
25. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (7): 907-14.
26. Solcia E, Fiocca R, Havu N, et al. Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 82-92.
27. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118 (4): 661-9.
28. Laws HL, Clements RH, Swillie CM. A randomized, prospective comparison of the Nissen fundoplication versus the Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 225 (6): 647-53; discussion 654.
29. Heudebert GR, Marks R, Wilcox CM, et al. Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost utility analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1078-86.
30. Kadirkamanathan SS, Evans DF, Gong F, et al. Antireflux operations at flexible endoscopy using endoluminal stitching techniques: an experimental study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44 (2): 133-43.
31. Swain CP. Endoscopic suturing. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1999; 13 (1): 97-108.
32. Martínez-Serna T, Davis RE, Mason R, et al. Endoscopic valvuloplasty for GERD; *Gastrointest Endosc* 2000; 52 (5): 663-70.
33. Jaspersen D, Schwacha H, Schorr W, et al. Omeprazole in the treatment of patients with complicated gastro-oesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11 (10): 900-2.
34. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. *Gastroenterology* 1994; 107 (5): 1312-8.
35. Silvis SE, Farahmand M, Johnson JA, et al. A randomized blinded comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of chronic esophageal stricture secondary to acid peptic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43 (3): 216-21.
36. Swarbrick ET, Gough AL, Foster CS, et al. Prevention of recurrence of esophageal stricture, a comparison of lansoprazole and high-dose ranitidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (5): 431-8.
37. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 582-5.
38. Gore S, Healey CJ, Sutton R, et al. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 623-8.
39. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 700-5.
40. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, et al. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-91.
41. Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO, et al. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43: 747-51.
42. Stüecker D, Dopieralski A, Zindel C, et al. Argon plasma coagulation (APC) for ablation of Barrett epithelium/first clinical results in 21 patients. *World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998; ExhB4150.*
43. Schulz H, Miehke S, Antos D, et al. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (6): 659-63.
44. Brand B, Porthun M, von Schrenck T, et al. Endoscopic argon plasma coagulation of Barrett mucosa. *Zentralbl Chir*, 2000; 125 (5): 437-42.
45. Grade AJ, Shah IA, Medlin SM, et al. The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50 (1): 18-22.
46. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, et al. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelisation of Barrett's esophagus. *Gut* 2000; 46 (4): 574-7.