

RELACIÓN ENTRE REFLUJO GASTROESOFÁGICO, ESÓFAGO DE BARRETT Y CÁNCER DE ESÓFAGO

A. Klaus, R. A. Hinder, T. Bammer
Department of Surgery
Mayo Clinic Jacksonville. EE.UU.

Revis Gastroenterol 2000; 4: 189-194

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

La ERGE es el trastorno crónico recurrente más habitual del esófago. Se estima que en torno al 36% de la población americana se queja al menos de un episodio de pirosis al mes. Además, el 6% de los americanos declaran sufrir episodios diarios de ardor en el tórax (1).

Aparte de la pirosis, los síntomas más habituales son regurgitación y disfagia. Además de esos trastornos, aparecen síntomas respiratorios, náuseas, vómitos, dolor abdominal y riesgo de hemorragia gastrointestinal. Por otra parte, en los pacientes con ERGE no es raro que se presenten otros síntomas atípicos, como la sensación de tener algo atragantado en la garganta, tos nocturna y posprandial con fiebre inexplicable, neumonía recurrente o ronquera. La consecuencia es un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes, habiéndose demostrado que dicha calidad de vida es peor que en pacientes con angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva (2).

La ERGE es una enfermedad compleja que consiste en el reflujo de contenido gástrico y duodenal al esófago como resultado de la insuficiencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y un trastorno generalizado de la motilidad del intestino anterior. Se sabe que la competencia del EEI depende principalmente de la presión del esfínter en reposo, la longitud total del esfínter y su longitud intraabdominal. Disfunciones gástricas como aumento de la

presión intragástrica, distensión gástrica, lento vaciado gástrico o aumento de la secreción gástrica, conllevan una mayor exposición del esófago a los ácidos (3). En consecuencia, los pacientes pueden recibir un tratamiento médico con bloqueadores de H₂ o inhibidores de la bomba de protones para neutralizar los ácidos. También pueden añadirse medicamentos que favorezcan la motilidad gastrointestinal. Por otra parte, esos pacientes pueden someterse a cirugía del esfínter esofágico inferior (EEI) con la finalidad de crear una barrera para el reflujo del contenido gástrico y duodenal.

Los pacientes con ERGE sintomática corren el riesgo de presentar complicaciones como esofagitis por reflujo erosivo, ulceración, estenosis, esófago de Barrett y síntomas respiratorios crónicos. Finalmente, entre el 20 y el 40% de los pacientes sintomáticos desarrollan al menos una de esas complicaciones (4,5). En torno al 10% de los pacientes con ERGE presentan esófago de Barrett y la prevalencia declarada de carcinoma varía entre el 0,8 y el 68%, con las cifras más altas publicadas recientemente (6-9). En un estudio realizado por Bremner y cols. (10), se relacionó el reflujo ácido con la aparición de esófago de Barrett en un modelo animal. Otros estudios han demostrado una relación directa entre la gravedad de la lesión de la mucosa esofágica y el grado y la frecuencia del reflujo ácido (11).

Por consiguiente, se plantean una serie de cuestiones importantes, entre ellas la agresividad del tratamiento que deben recibir los pacientes con reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático. Se ha de-

mostrado que en pacientes con una presión del EEL inferior a 10 mm Hg, el tratamiento médico está condenado al fracaso (12).

REFLUJO DUODENOGASTROESOFÁGICO

Varios estudios han demostrado que incluso las personas normales presentan reflujo duodenogástrico, especialmente después de las comidas (13-15) y por la noche (16-17). No obstante, cuando dicho reflujo se hace excesivo, puede asociarse a gastritis, ulceración gástrica, dispepsia y, con el tiempo, esofagitis (13-17). Se sabe que la ERGE es un trastorno de la motilidad del intestino anterior con alteración de neuropéptidos como la neurotensina y la motilina (18). Se sabe que esos neuropéptidos regulan las contracciones de fase III del complejo mioeléctrico migratorio y, por tanto, influyen en la motilidad antroduodenal (18). Así pues, el deterioro de la motilidad antroduodenal pueden ocasionar un aumento del reflujo duodenogástrico y, en pacientes con ERGE, reflujo duodenogastroesofágico mixto. Los jugos gástricos se entremezclan con la bilis, las secreciones pancreáticas y el contenido duodenal. Las secreciones gástricas y duodenales son responsables de las lesiones en la mucosa esofágica. Del contenido duodenal, principalmente los ácidos biliares conjugados y no conjugados, la tripsina y la lisolecitina están implicados en las lesiones de la mucosa esofágica (19-20). Attwood y sus colegas han conseguido demostrar que el contenido duodenal desempeña un importante papel en la aparición del esófago de Barrett (21). Por su parte, Vaezi y cols. demostraron un incremento lineal del RDGE en pacientes con grados crecientes de lesión esofágica que utilizaban la sonda Bilitec. Los controles mostraron un reflujo duodenogástrico mínimo, mientras que los pacientes con ERGE, esofagitis y esófago de Barrett presentaron el grado más alto de reflujo transpilórico. (22) No obstante, los pacientes con formas más severas de ERGE tienen una tasa de exposición del 89-100% a ácidos y bilis. Esa diferencia es significativa comparado con los pacientes que presentan formas menos severas

de ERGE. Asimismo, los estudios animales publicados por Harmon (23) y Lillemoe (24) sugieren que el grado de lesión en la ERGE es mayor cuando la mucosa esofágica se ve expuesta a una mezcla de reflujo de ácido y bilis que cuando se trata de un único agente. En otro estudio realizado en 13 pacientes con gastrectomía parcial y ERGE, el reflujo duodenogastroesofágico estuvo presente de manera obvia en todos ellos. Durante la endoscopia del tracto superior, se observaron signos de esofagitis sólo en los pacientes con reflujo concomitante de ácido (25). Vaezi y Richter (22) refirieron que el 24% de los síntomas gastrointestinales superiores en pacientes sometidos a una gastrectomía parcial, se deben al reflujo duodenogastroesofágico sin mezclar con ácidos gástricos. La conclusión de esos estudios es que los síntomas del reflujo pueden estar causados por el RDGE sin ácido, pero rara vez se asocian a signos endoscópicos de esofagitis. Con concentraciones crecientes de ácidos gástricos y RDGE se observa un aumento gradual de la gravedad de la ERGE y la lesión de la mucosa esofágica. Además, en la mayoría de los episodios de reflujo se producen ácidos y RDGE al mismo tiempo. Por ello, es razonable pensar que los efectos sinérgicos del ácido, la pepsina, las secreciones pancreáticas y la bilis contribuyen a la aparición del esófago de Barrett y, posiblemente, incluso al adenocarcinoma.

ESÓFAGO DE BARRETT

En 1950, Norman Barrett describió un trastorno en el tramo inferior del esófago que consistía en la sustitución del epitelio escamoso estratificado por epitelio cilíndrico (26). Desde entonces, la definición del esófago de Barrett ha cambiado. Tradicionalmente se definía basándose en la observación endoscópica e histológica combinada de epitelio glandular presente al menos 3 cm por encima de la unión gastroesofágica. Más recientemente se ha restado importancia a esa longitud. Incluso lenguas epiteliales que no llegan a los 3 cm de longitud o cualquier otra evidencia de mucosa intestinal especializada con células caliciformes

mes por encima de la unión gastroesofágica son criterios suficientes para diagnosticar el esófago de Barrett con el riesgo de que aparezcan cambios displásicos (27-28).

Aunque no se conoce el mecanismo exacto por el cual aparece el esófago de Barrett, se cree que es debido a un reflujo gastroesofágico intenso, prolongado y mal controlado en la mayoría de los casos (29). Barrett creía que se trataba de una enfermedad congénita, pero Allison y Johnstone (30) fueron los primeros en describir una relación entre la presencia de la enfermedad por reflujo y el esófago de Barrett, sugiriendo, por tanto, una etiología adquirida para esa enfermedad. Con todo, la literatura siguió siendo contradictoria después de 1970, cuando se publicó un importante estudio que demostró la regeneración de las células cilíndricas después de una grave lesión de la mucosa (10).

En la endoscopia del tracto superior, entre el 10 y el 16% de los pacientes con esofagitis causada por reflujo gastroesofágico presentan esófago de Barrett (31). De hecho, más del 90% de los pacientes con metaplasia de Barrett presentan un EEL defectuoso demostrado con manometría esofágica (32).

El esófago de Barrett es un estado metaplásico del que se sabe que es una alteración preneoplásica estrechamente asociada con el adenocarcinoma esofágico, puesto que la mayoría de los adenocarcinomas se asocian con el esófago de Barrett (33). La prevalencia declarada de adenocarcinoma relacionado con el esófago de Barrett varía entre el 8 y el 15% (31).

Histológicamente, la secuencia de progresión de la lesión causada por el reflujo en el esófago distal se caracteriza por múltiples y profundas ulceraciones, hiperemia, edema, fragilidad y leucoplaquia indicativa de esofagitis péptica (34). El cuadro progresa de metaplasia cardíaca a carditis por reflujo, metaplasia intestinal y, finalmente, adenocarcinoma (35).

En consecuencia, el tema de la regresión del esófago de Barrett tiene un gran interés. Una de las principales cuestiones que se plantean es el grado de agresividad en el tratamiento del esófago de Barrett para reducir o eliminar el riesgo de adenocarcinoma.

DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA

La cuestión más importante en los pacientes con esófago de Barrett es la identificación y presencia de displasia, puesto que se asocia a un mayor riesgo de adenocarcinoma. Las dificultades del diagnóstico se deben a que los cambios citológicos de la metaplasia cilíndrica parecen restringirse justo a la zona situada en posición distal a la unión escamocilíndrica en algunos pacientes (35). Así pues, el diagnóstico correcto de displasia sólo puede establecerse por medio de biopsias obtenidas justo por debajo de una unión gastroesofágica de aspecto normal.

Desde el punto de vista citológico, la displasia se divide en displasia severa o leve. Histológicamente, se clasifica aplicando las directrices de la enfermedad intestinal inflamatoria (36). La displasia es una transformación neoplásica que tiene que separarse y distinguirse de los cambios regenerativos y reactivos. El diagnóstico exacto de displasia depende de cada patólogo.

CÁNCER DE ESÓFAGO

La incidencia de adenocarcinoma en el esófago inferior está aumentando rápidamente, no sólo con relación al cáncer escamoso, sino también en términos absolutos. Entre 1926 y 1976, se demostró que sólo entre el 0,8 y el 3,7% de los cánceres de esófago eran adenocarcinomas. No obstante, en series quirúrgicas posteriores, con pacientes atendidos entre 1979 y 1992, más del 60% de los cánceres de esófago fueron adenocarcinomas (37). Se ha demostrado que la creciente incidencia de adenocarcinoma de esófago es mayor que la de cualquier otro cáncer en Estados Unidos. Tendencias parecidas se han detectado en Australia y Nueva Zelanda (38-40).

Normalmente, el desarrollo de un adenocarcinoma es un proceso gradual que se inicia con una leve displasia del epitelio, que luego se intensifica, seguido de adenocarcinoma precoz y, finalmente, cáncer invasivo. El riesgo de desarrollar un cáncer asociado al esófago de Barrett parece ser

entre 30 y 125 veces mayor de lo normal y la prevalencia de cáncer en pacientes con esófago de Barrett varía entre el 8 y el 40% (7, 41-43). La finalidad de cualquier tratamiento es, por tanto, eliminar o reducir el epitelio de Barrett, con lo cual posiblemente se disminuye el riesgo de cáncer; de ahí la necesidad de programas de vigilancia.

TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT PARA REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER

Puesto que se sabe que el esófago de Barrett está causado por la exposición de la mucosa esofágica a los ácidos y el contenido duodenal, la eliminación del RGE puede prevenir el cáncer de esófago. Lo ideal es que el tratamiento consiga la regresión completa y permanente del epitelio metaplásico, con la consiguiente disminución de la incidencia de adenocarcinoma. En principio, existen dos posibilidades para el tratamiento de los pacientes con esófago de Barrett. Por un lado está el tratamiento médico, que disminuye el reflujo de ácidos al esófago y es eficaz para curar la esofagitis aguda (25,44-45). Los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces para controlar el reflujo de ácidos que los antagonistas de los receptores de H_2 . Aunque los antagonistas de los receptores de H_2 suprimen sólo en parte el reflujo de ácidos, los inhibidores de la bomba de protones disminuyen claramente el reflujo de ácidos al esófago y consiguen aliviar los síntomas del RGE en hasta el 95% de los pacientes. No obstante, varios estudios han demostrado que el tratamiento médico no consigue evitar la recurrencia de la esofagitis en la mayoría de los pacientes (44,46), y que los pacientes con una débil presión del esfínter esofágico inferior tienen un peor pronóstico (46).

Además, Wetscher y cols. han demostrado en un estudio retrospectivo que el tratamiento médico con bloqueadores de H_2 o inhibidores de la bomba de protones no consiguen prevenir la aparición de esófago de Barrett (47). Esos autores demostraron que, pese al tratamiento médico, el 34% de los pa-

cientes con ERGE desarrollan metaplasia de Barrett (49). Eso puede deberse al insuficiente control del RDGE con el tratamiento médico. Los pacientes pueden presentar alteraciones de hormonas entéricas como la motilina y la neurotensina. Puesto que el tratamiento médico tiene como finalidad la supresión de los ácidos gástricos, pero no previene el RDGE, la consecuencia puede ser una alteración de la motilidad antroduodenal y un aumento del RGE (18).

Frente a esos hallazgos, Vaezi y sus colaboradores (48) han demostrado que los inhibidores de la bomba de protones son eficaces para reducir el reflujo de ácidos y el RDGE al reducir el volumen del estómago, lo que sugiere que el tratamiento médico puede ser eficaz para prevenir la displasia y la aparición de adenocarcinoma.

El tratamiento quirúrgico eficaz del reflujo previene el reflujo de ácidos, pepsina y bilis al normalizar la presión del esfínter esofágico (49). De esa forma puede disminuir el riesgo de un cáncer posterior. Se ha demostrado en varios estudios que el esófago de Barrett es poco habitual en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por reflujo (50-51). Además, un estudio realizado por Oritz y cols. (52) indicó que el esófago de Barrett progresaba a carcinoma en una serie de 27 pacientes que recibieron tratamiento médico, mientras que no se observaba ningún caso de displasia en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico. McCallum y cols. (53) concluyeron también que el tratamiento quirúrgico es superior en términos de prevención de la displasia comparado con el tratamiento médico. Una explicación podría encontrarse en el estudio publicado por Fitzgerald y cols. (54), que sugiere la proliferación de células de la mucosa de Barrett cuando la mucosa esofágica se contamina con ácidos de manera intermitente, como suele ocurrir en los pacientes sometidos a tratamiento médico debido a la producción nocturna de ácidos. Puesto que la mayoría de los cánceres se detectan en los primeros cinco años (55), es posible que no representen una progresión de la enfermedad, sino más bien la manifestación de un cáncer que ya existía antes de la intervención quirúrgica (56). Los adenocarcinomas que aparecen cinco años después de la intervención quirúrgica por reflujo sugieren el fracaso de la misma (56).

CONCLUSIONES

Las complicaciones más graves de la ERGE son esófago de Barrett, displasia y adenocarcinoma. La cirugía está recomendada en

pacientes de alto riesgo que presentan un largo segmento de esófago de Barrett, displasia y evidencias de síntomas que no pueden controlarse con tratamiento médico. Esos pacientes presentan con frecuencia una débil presión del EEL, esofagitis severa o una hernia de hiato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
2. Glise H, Hallerback B: Assessment of outcome after antireflux surgery. *Semin Laparosc Surg* 1995; 2: 60-65.
3. DeMeester TR. Prolonged esophageal pH monitoring. In Read NW (ed): *Gastrointestinal Motility: Which test?* Petersfield, Wrightson Biomedical Publishing, 1989: 41-52.
4. Spechler SJ. Epidemiologic and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (suppl): 24-29.
5. Bozymski EM, Herlihy KJ, Orlando RC. Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 1982; 97: 103-107.
6. Naef AP, Savary M, Ozello L, Pearson FG. Columnar lined esophagus. *Surgery* 1957; 41: 881-894.
7. Spechler SJ, Robbins AH, Rubin HB, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an overrated risk? *Gastroenterol* 1984; 87: 927-933.
8. Hawe A, Payne WS, Welland LH, Fontana RS. Adenocarcinoma in the columnar epithelial lined lower (Barrett's) oesophagus. *Thorax* 1973; 28: 511-514.
9. Cameron AJ. Management of Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 457-461.
10. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: Congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68: 209-216.
11. Iacone C, DeMeester TR, Little AG, et al. Barrett's esophagus: functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543.
12. Hinder RA, Filipi CJ. Laparoscopic Nissen Fundoplication. In: Cameron JL (ed): *Current Surgical Therapy*. St. Louis, MO, Mosby, 1995; 1063-1069.
13. Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery. *Ann Surg* 1986; 204: 537-542.
14. Muller-Lissner SA, Fimmel CJ, Sonnenberg A. Novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer. *Gut* 1983; 24: 510-518.
15. Schidlbeck NE, Heinrich C, Stellard F, Paumgartner G, Muller-Lissner SA. Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987; 28: 1577-1583.
16. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owens RW, Cooper MJ. Composition of gastro-esophageal refluxate. *Gut* 1991; 32: 1093-1099.
17. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Cooper MJ. Bile acids concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75: 587-590).
18. Perdakis G, Wilson P, Hinder RA, Redmond E, Wetscher GJ, Saeki S, Adrian T. Gastroesophageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities. *Am J Surg* 1994; 167: 186-192.
19. Lillemoe KD, Johnson LE, Harmon JW. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure rabbit mucosa. *Gastroenterol* 1983; 85: 621-628.
20. Salo J, Kivilaakso E. Role of luminal H+ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery* 1982; 92: 61-68.
21. Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, Mirvish SS, Stein HJ, Hinder RA. Duodenoesophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats. *Surgery* 1992; 111: 503-510.
22. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol* 1996; 111: 1192-1199.
23. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acids and bile salt on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 65-72.
24. Lillemoe KD, Johnson LE, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982; 92: 276-284.
25. Sears RJ, Champion G, Richter JE. Characteristics of partial gastrectomy (PG) patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 211-215.
26. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. *Br. J Surg* 1950; 38: 175-182.
27. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 137-143.
28. Clark GWB, Smyrk TC, Hoefl SF, et al. Is the length of Barrett's mucosa related to the prevalence of complications and adenocarcinoma in Barrett's esophagus? *Gastroenterol* 1993; 104: A292.
29. Hakansson HO, Johnsson F, Johansson J, Kjellen G, Walther B. Development of Adenocarcinome in Barrett's Oesophagus after Successful Antireflux Surgery. *Eur J Surg* 1993; 163: 469-471.

30. Allison PR, Johnston AS. The esophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87.
31. Iftikhar SY. Length of Barrett's esophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992; 33: 1155-1158.
32. DeMeester TR, Attwood SEA, Smyrk TC, Therikidsen DH, Hinder RA. Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 1990; 212: 528-542.
33. R Haggitt, P Dean. Adenocarcinoma in Barrett's epithelium. In: Spechler S, Goyal R, eds. *Barrett's Esophagus: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Elsevier 1985: 153-166.
34. Goldman MC, Beckman RC. Barrett Syndrome: Case Report with Discussion about Concepts of Pathogenesis. *Gastroenterol* 1960; 39: 104-110.
35. Hagen JA. Management of Barrett's Esophagus With Dysplasia. *Sem Thorac Card Surg* 1997; Vol 9 (3): 285-289.
36. Riddel RH, Goldman H, Ranschoff DF, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968.
37. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 1997; 26: 487-94.
38. Thomas RJS, Lade S, Giles GG, Thursfield V. Incidence trends in oesophageal and proximal gastric carcinoma in Victoria. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 271-275.
39. Lord RV, Law MG, Ward RL, Giles GG, Thomas RJS, Thursfield V. Rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 356-362.
40. Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates in New Zealand, 1978-1992. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 941-947.
41. Reid B, Blount P, Rubin C, Levine D, Haggitt R, Rabinovitch P. Flow cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterol* 1992; 102: 1212-1219.
42. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-858.
43. Williamson WA, Ellis FH, Gibb SP, et al. Barrett's esophagus. Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2212-2216.
44. Hallerbaeck B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, Lyrenaes E, Lundberg K. Omeprazol or Ranitidin in longterm treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1994; 107: 1305-1311.
45. Klinkenberg-Knoll EC, Festen HPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW, Nelis F, Snel P, Lueckers A, Dekkers CPM, Havu N, Meuwissen S. Long term treatment with omeprazol for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
46. Liebermann D. Medical therapy for chronic reflux esophagitis: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1717-1720.
47. Wetscher GJ, Profanter C, Gadenstaetter M, Galen Perdikis, Glaser K, Hinder RA. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease does not prevent the development of Barrett's metaplasia and poor esophageal body motility. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 95-99.
48. Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastroesophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepato GE* 1999; 46: 40-47.
49. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JL. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 333-341.
50. Luostarinen M, Isolauri JO, Koskinen MO, Laitinen JO, Matikainen MJ, Lindholm TS. Refundoplication for recurrent gastroesophageal reflux *Gut* 1993; 34: 1015-1020.
51. Johansson J, Johnsson F, Joelsson B, Floren CH, Walther B. Outcome five years after 360 degree fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1993; 80: 46-49.
52. Ortiz A, Martinez de Haro LF, Parilla P, Morales G, Molina J, Bermejo L, Liron R, Aguilar J. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: long-term results of a prospective study. *Brit J Surg* 1996; 83: 274-278.
53. McCallum RW, Polepalle S, Davenport K, Frierson H, Boyd S. Role of antireflux surgery against dysplasia in Barrett's 1991: *GE* 100: A121.
54. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. *J Clin Investigation* 1996; 98 (9): 2120-2128.
55. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, Van den Tweel JG. Barrett's Esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol* 1989; 96: 1249-1256.
56. McDonald ML, Drastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does an anti-reflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111 (6): 1135-1138.