

¿Existen limitaciones en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?

Are there any limitations in the treatment of gastroesophageal reflux disease?

A. M.^a CABALLERO PLASENCIA

Profesor Titular de Aparato Digestivo. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Granada.

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un proceso muy prevalente en la población general; siendo preciso, para su correcto diagnóstico, que exista un reflujo patológico cuantificado mediante una pH-metría de 24 horas. Sus principales manifestaciones clínicas son la pirosis y regurgitación ácida que, si bien las refieren un 10-20% de la población general, no siempre son la expresión de una ERGE ya que se presentan también cuando existe un reflujo gastroesofágico no patológico. Por otra parte, es preciso tener en cuenta que sólo en un 2% de los casos de ERGE se desarrollarán lesiones en forma de esofagitis péptica. Desde hace poco más de una década se dispone de un tratamiento muy eficaz en el control de la ERGE, consistente en la inhibición farmacológica de la bomba de protones de la célula parietal. De forma muy poco frecuente (menos del 10% de los casos) existe algún tipo de limitación a este tipo de terapia. En este artículo se exponen las diferentes razones por las que la terapia con los actuales y potentes antisecretores puede ser insuficiente, ineficaz o contraproducente.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico. Hipergastrinemia. Atrofia gástrica. Citocromo P450. Inhibidores de la bomba de protones.

SUMMARY

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a very prevalent condition in the general population, and there must be a pathologic reflux which has been quantified by a 24 hour pH meter in order to correctly diagnosis it. Its principal clinical manifestations are pyrosis and acid regurgitation, however although 10% to 20% of the general population report them, they are not always the expression of a GERD since they also occur when

there is non-pathological gastroesophageal reflux. On the other hand, it must be considered that only 2% of the cases of GERD develop lesions in the form of peptic esophagitis. Since little more than one decade ago, a very effective treatment has been available for the control of GERD, consisting in drug inhibition of the proton pump of the parietal cell. Rarely (less than 10% of the cases), there is some type of limitation to this type of therapy. In this article, the different reasons for which the treatment with the present and potent antisecretory medications may be insufficient, ineffective or counterproductive are explained.

Key words: Gastroesophageal reflux. Hypergastrinemia. Gastric atrophy. Cytochrome P450. Proton pump inhibitor.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) al conjunto de procesos clínicos e histológicos que van desde la presencia de cierta sintomatología dispéptica sin lesiones orgánicas, hasta la existencia de lesiones graves, aunque los pacientes no manifiesten síntomas o lo hagan levemente (1). La base común a todos estos procesos es la existencia de un reflujo gastroesofágico patológico; ya que el reflujo gastroesofágico puede suceder de forma fisiológica, incluso varias veces al día, siendo entonces escaso, breve y no lesivo. Cuando el reflujo gastroesofágico es sintomático, la principal manifestación clínica es la pirosis y la regurgitación ácida; sin embargo, como ya se ha señalado, muchas personas pueden presentar este síntoma sin que por ello muestren un registro patológico en la pH-metría de 24 horas (2).

Punto clave 1

La enfermedad por reflujo gastroesofágico —ERGE— oscila entre la existencia de pacientes con síntomas importantes y ausencia de lesiones endoscópico-histológicas y la de enfermos asintomáticos con lesiones importantes; pero, en todo caso, existe un reflujo gastroesofágico patológico medido mediante pHmetría de 24 h.

La pirosis y la regurgitación ácida son síntomas muy prevalentes en la población general, habiéndose comunicado valores del 10-20% (3, 4) y frecuencias de aparición del 44% (≥ 1 vez al mes), 33% (cada 3 días) y 7% (de forma diaria) (4-6). Sin embargo, como ya se ha comentado, la mayoría de ellos serán sujetos con síntomas sin reflujo patológico y sólo cerca del 2% presentarán esofagitis (6). Un reciente estudio, que analiza datos de los últimos 20 años, confirma que actualmente la ERGE es una enfermedad emergente y en evolución (7), al comprobar un aumento en cinco veces en su incidencia, sobre todo por el incremento detectado en la mujer, apareciendo a una edad más elevada y a veces complicada en forma de hemorragia; aunque las complicaciones son poco frecuentes.

Punto clave 2

La ERGE es un proceso muy frecuente ($\approx 15\%$) en la población general, pero sólo un 2% de los pacientes con pirosis o regurgitación ácida presentarán una esofagitis.

La ERGE tiene un origen multifactorial y, por ello, su tratamiento ha ido encaminado hacia la corrección de los diferentes factores fisiopatológicos implicados en la misma. De esta forma se tratará de evitar o disminuir el reflujo gastroesofágico o, en su defecto, hacer que éste sea lo más inocuo posible; así mismo, se intentará mejorar el aclaramiento esofágico y aumentar la capacidad defensiva de la barrera mucosa esofágica. De todos estos objetivos, en donde se ha incido de forma más eficaz es en el control de la secreción ácida gástrica y, en consecuencia, en disminuir la lesividad esofágica del producto refluído. Hasta hace unos 12 años, el tratamiento médico de la ERGE no era del todo satisfactorio. La utilidad de los antiH₂ más potentes sólo era útil en el control de las ERGE leves o moderadas, siendo insuficiente —incluso a dosis elevadas— para el control de la ERGE grave y complicada. Con la comercialización de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en 1989 se ha conseguido el control de estas formas graves y complicadas de la ERGE. La gran potencia antisecretora de ácido de estos fármacos ha sido el fundamento de este cambio radical en la terapia médica de la ERGE. El resultado final, tras más de una década de uso de los IBP, es un excelente alivio de los síntomas, el control de las recidivas mediante el tratamiento de man-

tenimiento, la curación de las lesiones inflamatorias (esofagitis) y la prevención y tratamiento de las complicaciones (8). Aunque, en el tratamiento médico de la ERGE, son de uso una serie de normas genéricas de aplicación universal, se debe de considerar que aquél siempre debe de ser individualizado y de acuerdo con la gravedad y respuesta al mismo; ya que el alivio sintomático y, sobre todo, la curación de las lesiones, es directamente proporcional al número de horas en que el esófago mantiene un pH > 4. No obstante, aún hoy en día existen una serie de limitaciones en el tratamiento médico de la ERGE; entre ellas podemos considerar las siguientes (tabla 1).

Punto clave 3

El resultado final, tras más de una década de uso de los IBP, es un excelente alivio de los síntomas, el control de las recidivas mediante el tratamiento de mantenimiento, la curación de las lesiones inflamatorias (esofagitis) y la prevención y tratamiento de las complicaciones (8).

TABLA 1 Factores que pueden limitar el tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Refractariedad

1. Incumplimiento
 - Dosis
 - Frecuencia
 - Horario
 - Relación con ingesta
 - Economía
 - Causas laborales
 - Minusvalía psíquica
 - Niños
2. Factores agravantes
 - Decúbitos
 - Sonda nasogástrica
 - Ventilación mecánica
 - Tabaco, alcohol, ...
 - Fármacos
3. Fallo diagnóstico
4. Enfermedades diferentes a la ERGE y que producen reflujo
5. Reflujo duodeno-gástrico
6. Resistencia a los IBP

Esófago de Barrett**Estenosis pépticas****Embarazo****Metabolización hepática** (mutantes de la CYP450-2C19)**Interacciones medicamentosas****Insuficiencia renal y hepática****Reacciones adversas** (alergias)**Alteraciones en la función/morfología gástrica**

- Hipergastrinemia
- Hiperplasia de las células ECL
- Pólipos gástricos benignos
- Atrofia del cuerpo gástrico

1. **Refractariedad al tratamiento con IBP.** Desde la llegada de los IBP la desaparición de la sintomatología y la curación de las lesiones sucede a las 4-12 semanas de iniciado el tratamiento con IBP en más del 80% de los casos (9). Por ello, el fracaso en el tratamiento médico de la ERGE es una situación excepcional que sólo sucede en un 5-10% de los casos. Desde un punto de vista conceptual, se considera que una ERGE es refractaria cuando tras 3 meses de tratamiento con IBP a dosis elevadas (2-3 veces la normal), no presenta una respuesta clínica y/o endoscópica (según haya o no lesiones macroscópicas). Antes de calificar de verdaderamente refractario un tratamiento se deben de investigar varios aspectos: cumplimiento adecuado de las indicaciones terapéuticas (dosis, frecuencia, etc.), no debe de abrirse la cápsula ni machacar los comprimidos de IBP, pues se inactivan, se debe de tomar en ayunas y antes (15-30 min) de la ingesta de alimento, análisis de factores individuales (decúbitos prolongados, tabaco, alcohol, fármacos que relajan el EEI o lesionan la mucosa esofágica, mala absorción del fármaco, etc.), fallo diagnóstico (dyspepsia funcional, síndrome de intestino irritable, etc.) o presencia de enfermedades que produzcan esofagitis y precisen una terapia diferente (esclerodermia, enfermedad de Crohn, tuberculosis, S. de Zollinger-Ellison, gastroparesia grave, reflujo alcalino, etc.) (1, 2). Este pequeño grupo de pacientes debe de estudiarse más exhaustivamente con el fin de determinar la importancia de cada uno de los factores fisiopatológicos implicados en el reflujo gastroesofágico.

Punto clave 4

Desde un punto de vista conceptual, se considera que una ERGE es refractaria cuando tras 3 meses de tratamiento con IBP a dosis elevadas (2-3 veces la normal), no presenta una respuesta clínica y/o endoscópica (según haya o no lesiones macroscópicas).

Punto clave 5

Los IBP son fármacos muy eficaces en el tratamiento de la ERGE existiendo, en menos del 10% de los casos, una refractariedad a los mismos.

Un aspecto que, aunque poco frecuente, puede ser motivo de la falta de respuesta a los IBP es la posible presencia de un **reflujo alcalino o duodenal** (reflujo duodeno-gástrico + gastroesofágico), la existencia de un **esfínter esofágico inferior continuamente hipotónico** o **defectos importantes en el aclaramiento esofágico** (10). En el caso de comprobar que el material que principalmente refluye hacia el esófago sea alcalino, el material lesivo estará compuesto por bilis y enzimas pancreáticas, de ahí la ineficacia de los IBP. El tratamiento irá encaminado a la quelación de la bilis con sales de aluminio, sucralfato o

colestiramina. La mayoría de los pacientes con reflujo alcalino lo presentan tras haber sufrido diversos tipos de cirugía (piloroplastia, esófago-yeyunostomía y, sobre todo, gastrectomía Billroth II), por lo que en muchas ocasiones se deberá considerar la reconstrucción quirúrgica («Y» de Roux) como forma de evitar el reflujo alcalino (1). También se ha descrito en pacientes con ventilación mecánica y sondas nasogástricas. En caso de reflujo mixto, ácido y alcalino, el tratamiento será una combinación de los fármacos indicados para cada uno de ellos.

Punto clave 6

La mayoría de los pacientes con reflujo alcalino lo presentan tras haber sufrido diversos tipos de cirugía (piloroplastia, esófago-yeyunostomía y, sobre todo, gastrectomía Billroth II), por lo que en muchas ocasiones se deberá considerar la reconstrucción quirúrgica («Y» de Roux) como forma de evitar el reflujo alcalino.

Por ultimo, se han descrito casos de **resistencia al omeprazol**, entendiéndose por tal la existencia de un pH gástrico <4 durante >12 horas, a pesar de existir unos niveles plasmáticos de omeprazol normales (11); lo cual sugiere una anomalía en la bomba de protones hasta ahora desconocida. Recientemente se ha descrito una resistencia al lansoprazol (1).

2. **Esófago de Barrett.** Su aparición indica de la existencia de una ERGE grave con importante y lesivo reflujo gastroesofágico, sobre todo nocturno. Se aprecia en aproximadamente el 1% de los pacientes a los que se les realiza una gastroscopia y un 3% de aquellos que presentan síntomas de ERGE (12). La importancia de esta metaplasia de epitelio columnar tipo intestinal en el esófago es la de su potencial evolución hacia el desarrollo de un adenocarcinoma (40 veces más que en la población general), habiéndose determinado que aproximadamente 1/200 esófagos de Barrett/año se malignizan. Aunque se han comunicado excepcionales casos de regresión tras tratamiento con IBP o cirugía, se debe de considerar como una lesión irreversible. Últimamente, se han desarrollado técnicas ablativas endoscópicas mediante electrocoagulación, procedimientos fotodinámicos o por láser que, tras eliminar el tejido metaplásico, permiten la posterior reepitelización mediante tejido escamoso; sin embargo, ello no asegura la ausencia de núcleos metaplásicos residuales subyacentes o la persistencia de las anomalías genéticas propias de la displasia, que puedan ser la base para el desarrollo de un adenocarcinoma (13).

Punto clave 7

La importancia de la metaplasia de epitelio columnar tipo intestinal en el esófago es la de su potencial evolución hacia el desarrollo de un adenocarcinoma (40 veces más que en la población general).

Punto clave 8

Últimamente, se han desarrollado técnicas ablativas endoscópicas mediante electrocoagulación, procedimientos fotodinámicos o por láser que, tras eliminar el tejido metaplásico, permiten la posterior reepitelización mediante tejido escamoso; sin embargo, ello no asegura la ausencia de núcleos metaplásicos residuales subyacentes.

Punto clave 9

El esófago de Barrett es una lesión relacionada con una ERGE grave y de larga duración siendo, en todo caso, una lesión irreversible al tratamiento médico o quirúrgico.

3. **Estenosis péptica.** El tratamiento médico, basado en dilataciones periódicas e IBP, suele ser muy eficaz, por lo que el tratamiento quirúrgico se suele reservar para los escasos fracasos del primero. No obstante, existe la posibilidad de no poder seguir adecuadamente el tratamiento al quedar retenida la cápsula o comprimido del IBP en la zona de estenosis. En este caso, se deben utilizar anti- H_2 a altas dosis en forma de solución o sobres para disolver hasta que las dilataciones permitan el paso de las cápsulas o comprimidos de IBP.

4. **Embarazo.** La pirosis es un síntoma frecuente durante el embarazo (60-70%), sobre todo en el tercer trimestre, aunque sólo en un 5% de los casos el reflujo gastroesofágico puede ser muy lesivo o constante y facilitado por el descenso en la presión del EEI inducido por los altos niveles de progesterona y aumento en la presión intraabdominal (14). Su tratamiento se basa en el uso de medidas posturales y dietéticas y farmacológicamente con alcalinos, sucralfato o metoclopramida, ya que todos los anti- H_2 e IBP atraviesan la barrera placentaria. En caso necesario se recomienda el uso de ranitidina, famotidina y lansoprazol. No se debe de administrar bicarbonato, pues puede producir alcalosis metabólica y retención de sodio.

Punto clave 10

El tratamiento de la pirosis durante el embarazo se basa en el uso de medidas posturales y dietéticas y farmacológicamente con alcalinos, sucralfato o metoclopramida, ya que todos los anti- H_2 e IBP atraviesan la barrera placentaria.

5. **Metabolización hepática.** La metabolización de los anti- H_2 e IBP se realiza preferentemente en el citocromo P450-2C19, dependiendo de su actividad la magnitud de los niveles plasmáticos del IBP. Existen un pequeño (9%) pero significado grupo de pacientes

con ERGE que no responden —sobre todo por la noche y en decúbito— a una dosis doble de IBP, necesitando una dosis extra de anti- H_2 por la noche para controlar los síntomas (9, 15), apreciándose en la pH-metría de 24h picos de acidez gástrica ($pH < 4$), los cuales pueden tener una duración ≥ 60 minutos (**nocturnal gastric acid breakthrough**) y suelen aparecer entre las 0-6h am. Estos **regurgitadores nocturnos de ácido** suelen presentar también una motilidad esofágica anormal. Este hallazgo se puede encontrar también en un 70% de sujetos normales que toman doble dosis de IBP. Una posible explicación para estos hallazgos está en las variaciones genéticas del gen 2C19 que codifica la familia de enzimas CYP 2C19 del citocromo P-450 encargadas de metabolizar el omeprazol en el hígado. Existen dos mutaciones para este gen, siendo el 5% de la población homocigota y el 34% heterocigota para dichas mutaciones; por ello, los primeros son metabolizadores lentos del omeprazol (16) y presentan altos niveles plasmáticos de omeprazol y elevada supresión ácida gástrica con bajas dosis del fármaco.

Punto clave 11

Existe un grupo de pacientes (< 10%) que son regurgitadores ácidos nocturnos, que deben de controlarse con una dosis adicional y nocturna de anti- H_2 , al ser un fenómeno dependiente de la histamina.

6. **Interacciones farmacológicas.** Si existe una mutación inactivante en el citocromo P450-2C19 la metabolización de los anti- H_2 e IBP se realiza en los citocromos P450-3A4 y P450-1A; esta es la razón por la que se puede interferir la metabolización de otros fármacos que también utilizan esta misma vía oxidativa, potenciando así los efectos de éstos. Sólo el pantoprazol no presenta este tipo de interacciones (tabla 2). Los IBP tampoco se debe de administrar junto a otros antiseoretos (anti- H_2 , prostaglandinas u otros) ya que ello disminuye mucho su potencia antisecretora al aumentar el pH intragástrico, romperse entonces el polímero protector del IBP (que se encuentra en forma inactiva o de profármaco) e inactivarse el IBP en ese medio.

7. **Insuficiencia renal y hepática.** En caso de insuficiencia renal crónica la dosis de anti- H_2 se debe de ajustar a la excreción de creatinina, pero ello no es preciso con el omeprazol; sin embargo, no es recomendable pasar de 20 mg/d en la insuficiencia hepática. El lansoprazol y pantoprazol deben de ajustar sus dosis a los valores de creatinina y no se debe de administrar si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min, evitándose en los cirróticos y ancianos o, al menos, nunca pasar de 15-20 mg/d, respectivamente; además de monitorizar la actividad de transaminasas (17). El rabeprazol no precisa ajuste de dosis en caso de pacientes ancianos o con insuficiencia renal, pero sí en caso de insuficiencia hepatocelular grave.

TABLA 2 Interacciones medicamentosas de los inhibidores de la bomba de protones

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Warfarina	↓ 10% actividad protrombina	—	—	—
Diacepán	↑ T ^{1/2} 130%	—	—	—
Fenitoína	↑ T ^{1/2} 27%	—	—	—
Teofilina	—	↑ AUC 10%	—	—
Digoxina	↑ AUC 10%	—	↑ AUC, T ^{1/2} y C _{max}	—
Carbamacepina	↑ AUC 75%	—	—	—

(T^{1/2} = vida media; AUC = área bajo la curva; C_{max}: concentración plasmática máxima (mg/ml).

Punto clave 12

Casi todos los IBP tienen interacciones medicamentosas; no obstante, sólo precisan de pequeños ajustes en la dosis. Algo similar sucede en caso de insuficiencia renal o hepática graves.

8. **Reacciones adversas y efectos sobre la mucosa gástrica de los IBP.** Las alergias se han descrito de forma muy aislada y excepcional, tanto para los anti-H₂ como para los IBP. Si es para estos últimos, en los casos de ERGE moderada-grave, existe una clara indicación para la cirugía, debido a su mal control con antiH₂, alcalinos o gastrocinéticos. La mayoría de los efectos sobre la mucosa gástrica se dan en pacientes tratados durante largo tiempo con IBP; entre ellos están la **hipergastrinemia**, secundaria a la importante inhibición ácida gástrica inducida por los IBP. Aunque inicialmente se puede elevar 2-4 veces su valor basal normal, tras continuar con el tratamiento con IBP se estabiliza por muchos años que se mantenga el tratamiento (18, 19). Este incremento es similar al apreciado tras una vagotomía gástrica proximal. Otra consideración del tratamiento continuado con IBP es el hiperestímulo trófico que, sobre las células endocrinas de la mucosa gástrica (ECL), pudiera tener la hipergastrinemia. En un pequeño porcentaje de pacientes (4%) se ha comprobado el desarrollo de **pólipos gástricos benignos** que unos consideran hamartomas y otros simples alteraciones estructurales y, en general, se consideran benignos y desapareciendo tras cesar el tratamiento con IBP (18, 19). Aunque existieron alarmantes datos resultantes de estudios realizados en experimentación animal, el tiempo ha venido a restar importancia a este hecho, habiéndose apreciado solamente una **leve hiperplasia sin displasia** en dichos grupos celulares, siendo de tipo atrófico-regresiva más que progresiva-proliferativa (8, 18, 19). Tampoco se ha comprobado que la aclorhidria favorezca el sobrecrecimiento bacteriano y la producción de nitrosaminas, productos cancerígenos (19). Finalmente, se sabe que la infección por *Helicobacter pylori* produce una gastritis crónica no atrófica en el antro, asociada a hipersecreción ácida. Cuando ésta es suprimida por los

IBP el organismo se desplaza hacia el cuerpo gástrico, en donde produce una inflamación (18, 19); la cual, en su progresión, puede conducir al desarrollo de **atrofia y metaplasia intestinal**, produciéndose una hiposecreción mayor (18). Sin embargo, estos hallazgos no son compartidos por todos los autores (20) y nunca se ha descrito ningún caso de displasia o cáncer gástrico en pacientes tratados crónicamente con IBP y *Helicobacter pylori*. Aún así, existen investigadores que propugnan la erradicación de la bacteria, en caso de precisarse un tratamiento prolongado con IBP, con el fin de impedir el desarrollo de atrofia del cuerpo.

Punto clave 13

El consumo prolongado (crónico) de IBP induce **hipergastrinemia, formación de pólipos gástricos no adenomatosos, hiperplasia sin displasia de las células ECL gástricas y gastritis crónica en el cuerpo gástrico en los pacientes Helicobacter pylori positivo; sin embargo, nunca se ha demostrado que alguna de estas alteraciones tenga un valor patológico.**

9. **Imposibilidad para seguir el tratamiento médico.** Por razones económicas, o trastornos psíquicos o impedimentos laborales, etc. El **incumplimiento** puede ser una objeción en caso de pacientes con minusvalías psíquicas o niños. Existen estudios que encuentran que casi el 50% de los pacientes de instituciones para pacientes con minusvalías psíquicas presentan una pHmetría de 24 h, mostrando una esofagitis en el 70% de los que se les practicó gastroscopia (20% de grado II-IV), esófago de Barret en el 14% y estenosis en el 4% (21).

10. **Cirugía:** Trata de reconstruir la barrera antirreflujo y es el único tratamiento capaz de cambiar la historia natural de la enfermedad. Siempre es recomendable la práctica previa de endoscopia, pH-metría y manometría para evaluar las lesiones, la función del EEI y motilidad del cuerpo esófago. Hoy se prefiere, siempre que exista suficiente experiencia, la vía laparoscópica. Se debe descartar en casos de riesgo quirúrgico (no siempre referido a la edad), ya que existe una alternativa médica eficaz y sin morbilidad/morta-

lidad. Su indicación es la falta de respuesta al tratamiento médico, a pesar de utilizar doble dosis de IBP + dosis total de cisaprida; es decir, los síntomas no ceden y/o la esofagitis no cura, o bien tras ceder recidivan rápidamente, cuando el control precisa de dosis muy elevadas y constantes, cuando existe una falta de cumplimiento por parte del paciente o éste presenta complicaciones intratables: respiratorias (broncoaspiración y laringitis crónicas secundarias a la regurgitación incontrolable) o existe un defecto mecánico del cardias (cuando el esfínter esofágico inferior tiene una presión < 6 mm Hg, una longitud total < 2cm o un segmento intrabdominal < 1 cm) (2). La cirugía laparoscópica se está implantando progresivamente (mortalidad 0,1% y morbilidad 4-7%, inferior a la cirugía abierta) y ello ha aumentado la indicación quirúrgica de la ERGE. En manos expertas el resultado es similar a la abierta (85-90%): «una buena solución para algunos enfermos obtenida por algunos cirujanos» (P Karhilas).

Punto clave 14

La cirugía laparoscópica se está implantando progresivamente (mortalidad 0.1% y morbilidad 4-7%, inferior a la cirugía abierta) y ello ha aumentado la indicación quirúrgica de la ERGE. En manos expertas el resultado es similar a la abierta (85-90%).

Punto clave 15

La cirugía es la indicación adecuada en casos de ERGE en donde fracasa el tratamiento médico, existen complicaciones respiratorias difícilmente controlables, hay incumplimiento del tratamiento o defecto anatómico importante en la unión gastroesofágica.

Correspondencia:

Antonio María Caballero Plasencia.
Avda. de Andalucía, 34, C-21.
18014 Granada.
E-mail: amcaballero@nacom.es
antoniom@ugr.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. Medical therapy. Management of the refractory patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:847-60.
- DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Inter Med* 1995;155:2165-73.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in the gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;1:205-8.
- Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis S, Valenzuela Barranco M, Martín Ruiz, JL, Casado

- Caballero FJ, Guilarte López-Mañas J. Epidemiología de la dispepsia en una comunidad del sur de España. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:781-6.
- Norrelund N, Pedersen PA. Prevalence of gastroesophageal reflux-like dyspepsia. *Gastroenterol Intl* 1988;1(Suppl 1):1031.
- Wienbeck M, Barnett J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 156):7-13.
- Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! A disease in evolution? *Gastroenterology* 2000;118:A478.
- Kuipers EJ, Meuwissen SGM. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2000;118:795-7.
- Katzka DA, Paoletti V, Leite L, Castell DO. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies to need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2110-3.
- Kauer PO, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA, et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juice is more harm to the esophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995;222:525-33.
- Leite LP, Lambrecht N, Sachs G, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? *Gastroenterology* 1995;108:A147.
- Sampliner RE, TPPCAG. Practice guideline on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32.
- Krishnadath KK, Wang KK, Taniguchi K, Sebo TJ, Buttar NS, Anderson MA, et al. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 2000;119:624-30.
- Katz PO, Castell DO. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:169-95.
- Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998;118:1335-9.
- Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, et al. CYP 2C19 genotype status and effect of omeprazole on gastric pH humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:552-61.
- de Boer WA, Tytgat GNY. Review article: drug therapy for reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:147-57.
- Fitzgibbons PL, Jamidar PA. The effect of long-term acid suppression on gastric mucosal histology. *Am J Pathol* 1998;110:569-71.
- Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. lack of effect of acid suppression on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-26.
- Böhmer CJM, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, Meuwissen SGM. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *Am J Gastroenterol* 2000;95:1868-72.