

GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

ERGE

**MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD
POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

1

© Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano

© Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica.

Barcelona, octubre del 2001

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1

Edita: SCM, S.L.

Depósito legal: B-38.429-2001

Impreso por SORPAMA



Índice

| | |
|---|-----------|
| ■ COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE ERGE | 5 |
| ■ COMITÉ DE DISEÑO, EDICIÓN Y COORDINACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE ERGE | 7 |
| ■ NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE ERGE | 9 |
| ■ RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES | 11 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 1.1. Antecedentes | |
| 1.2. La necesidad de una guía | |
| 1.3. Objetivos | |
| 1.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación | |
| 2. EPIDEMIOLOGÍA | 16 |
| 2.1. Definición | |
| 2.2. Clasificación | |
| 2.3. Prevalencia | |
| 2.4. Historia natural | |
| 2.5. Factores de riesgo | |
| 3. DIAGNÓSTICO | 22 |
| 3.1. Valor de los síntomas | |
| 3.2. Papel de la endoscopia | |
| 3.3. Valor del ensayo empírico con IBP en el diagnóstico | |
| 3.4. pH-metría en la ERGE | |
| 3.5. Otros métodos diagnósticos | |
| 4. COMPLICACIONES | 28 |
| 5. TRATAMIENTO | 29 |
| 5.1. Introducción | |
| 5.2. Estilo de vida | |
| 5.3. Tratamiento farmacológico | |
| 5.3.1. Antiácidos y alginatos | |
| 5.3.2. Antisecretores | |
| 5.3.2.1. Antagonistas H ₂ | |
| 5.3.2.2. Inhibidores de la bomba de protones | |
| 5.3.2.3. Inhibidores de la bomba de protones versus antagonistas H ₂ | |
| 5.3.3. Procinéticos | |
| 5.4. Tratamiento quirúrgico | |
| 6. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS | 38 |
| 6.1. Diagnóstico y tratamiento inicial de la ERGE (Algoritmo 1) | |
| 6.2. Tratamiento empírico de la ERGE (Algoritmo 2) | |
| 6.3. Tratamiento de la esofagitis grave (Algoritmo 3) | |

| | |
|--|-----------|
| ANEXOS | 43 |
| 1. Descripción de la revisión sistemática de la bibliografía realizada para la elaboración de la guía | |
| 2. Niveles de evidencia y grado de recomendación | |
| 3. Definiciones de entidades y términos relacionados con la ERGE | |
| 4. Clasificación endoscópica de la esofagitis | |
| 5. Áreas de investigación futura | |
| 6. Información para pacientes. Puntos clave y hoja informativa | |
| 7. Direcciones de interés en Internet | |
| 8. Acrónimos | |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |



Composición del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO:

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO:

Pablo Alonso Coello

Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Xavier Bonfill Cosp

Epidemiología Clínica y Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Miren Fernández Gironés

Documentalista
Centro Documental del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Juan Ferrándiz Santos

Técnico de Salud
Gerencia de Atención Primaria, Área 11
Madrid

Gerardo Martínez Sánchez

Médico de Familia
CAP Les Corts
Barcelona

Fermín Mearín Manrique

Gastroenterólogo
Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos
Centro Médico Teknon
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Josep M. Piqué Badia

Gastroenterólogo
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona

Julio Ponce García

Gastroenterólogo
Hospital La Fe
Valencia

Manuel Sáez Pomares

Médico de Familia
Centro de Salud Guayaba

- **Fuentes de financiación:** esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Laboratorios Almirall-Prodesfarma. Los patrocinadores no han influido en su elaboración.
- **Conflictos de interés:** todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES:

Mónica Ausejo Segura
Farmacéutica
Área 11, Atención Primaria
Madrid

Rafael Bravo Toledo
Médico de Familia
Área 10, Atención Primaria
Getafe, Madrid

Joan Brugués Tarradellas
Gastroenterólogo
Hospital General de Vic
Vic, Barcelona

Ricard Carrillo Muñoz
Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Hospitalet de Llobregat,
Barcelona

Vicente Garrigues Gil
Gastroenterólogo
Hospital La Fe
Valencia

Joan Gené Badia
Médico de Familia
Director de Atención Primaria
del ICS
Barcelona

Fernando Gomollón García
Gastroenterólogo
Hospital Miguel Servet
Zaragoza

Luis Grande Posa
Cirujano
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona

Rosa Madrdejós Mora
Farmacéutica
CAP Sant Cugat
Sant Cugat, Barcelona

M. José Martínez Zapata
Farmacóloga
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Joan Monés Xiol
Gastroenterólogo
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau
Barcelona

Miguel Montoro Huguet
Gastroenterólogo
Hospital San Jorge
Huesca

Juan Carlos Moreno Fernández
Médico de Familia
Centro de Salud Isabel II
Parla, Madrid

Maite Novella Duran
Gastroenterólogo
Hospital Can Mises
Ibiza

Juan Carlos Palacín Arboés
Médico de Familia
Gerencia de Atención Primaria,
Insalud
Huesca

Enrique Quintero Carrión
Gastroenterólogo
Hospital Universitario
de Canarias
Tenerife

José Luis Ramos Rodríguez
Cirujano
Hospital Universitario de Getafe
Getafe, Madrid

Rosa María Rico Iturrioz
Servicio de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Departamento de Sanidad,
Gobierno Vasco
Vitoria-Gasteiz

Carlos Rodríguez Moreno
Farmacólogo Clínico
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela,
La Coruña

Luis Rubio Toledano
Médico de Familia
Centro de Salud El Greco
Getafe, Madrid

Vicente Ruiz García
Médico de Familia
Unidad de Hospitalización
a Domicilio
Hospital La Fe
Valencia

José Antonio Tarrazo Suárez
Médico de Familia
Centro de Salud Siero-Sariego
Asturias



Comité de diseño, edición y coordinación de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE

COMITÉ DE DISEÑO Y EDICIÓN:

Francisco Javier Amador Romero

Médico de Familia
Centro de Salud Los Ángeles
Madrid

Xavier Bonfill Cosp

Epidemiología Clínica y Salud Pública
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Fernando Carballo Álvarez

Gastroenterólogo
Hospital General
Guadalajara

Enrique Domínguez Muñoz

Gastroenterólogo
Hospital General
Santiago de Compostela, La Coruña

Juan Ferrándiz Santos

Técnico de Salud
Gerencia de Atención Primaria, Área 11
Madrid

Fernando Gomollón García

Gastroenterólogo
Hospital Miguel Servet
Zaragoza

Laureano López Rivas

Gastroenterólogo
Hospital San Agustín
Avilés, Asturias

Gerardo Martínez Sánchez

Médico de Familia
CAP Les Corts
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Barcelona

Fermín Mearín Manrique

Gastroenterólogo
Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos
Centro Médico Teknon
Barcelona

Josep M. Piqué Badia

Gastroenterólogo
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona

Enrique Quintero Carrión

Gastroenterólogo
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife

Sotirios Sofos Contoyannis

Médico de Familia
Centro de Salud Motril Este
Motril, Granada

José Javier Valdepérez Torrubia

Médico de Familia
Centro de Salud Actur-Sur
Zaragoza

Luis Manuel Viña Alonso

Médico de Familia
Centro de Salud de Teatinos
Oviedo

COMITÉ DE COORDINACIÓN:

Xavier Bonfill Cosp

Juan Ferrándiz Santos

Juan José Mascort

Mercè Marzo Roca

Josep M. Piqué Badia

Centro Cochrane Iberoamericano

semFYC

semFYC

Centro Cochrane Iberoamericano

AEG



Notas para los usuarios de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada”, es un proyecto compartido por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCI). El programa fue establecido en el año 2000 con el objetivo de desarrollar guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica disponible.

Las guías de práctica clínica (GPC) se definen como el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática con el objetivo de guiar a los profesionales y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones sobre qué intervenciones sanitarias son más adecuadas en el abordaje de una condición clínica específica, en circunstancias sanitarias concretas. Las GPC ayudan a los profesionales a asimilar, evaluar e implantar la cada vez mayor cantidad de evidencia científica disponible y las opiniones basadas en la mejor práctica clínica. El propósito de hacer unas recomendaciones explícitas es influir en la práctica clínica, por lo que éstas han de tener validez tanto interna como externa y ser aplicables.

En la elaboración de esta GPC se han tenido en cuenta aquellos elementos esenciales contemplados en los criterios del instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe, <http://www.agreecollaboration.org>), que son estándares europeos sobre Guías de Práctica Clínica (documento de trabajo, versión en lengua inglesa, de junio del 2001): definición del alcance y objetivos de la guía, desarrollo y revisión por un equipo multidisciplinario, identificación sistemática de la evidencia científica, formulación explícita de las recomendaciones, claridad en la presentación de la guía y sus recomendaciones, aplicabilidad en el medio, actualización periódica e independencia editorial.

Para elaborar la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE se creó un grupo de trabajo específico formado por médicos de atención primaria, gastroenterólogos y miembros del Centro Cochrane Iberoamericano, en calidad de metodólogos. Una vez diseñada, la guía ha sido sometida a revisión y crítica por un grupo seleccionado de profesionales de las diversas especialidades (Atención Primaria, Gastroenterología, Farmacología, Cirugía, Gestión Sanitaria, Epidemiología, etc.). En la elección de estos revisores se ha intentado la máxima representatividad geográfica, con el objetivo de poder integrar aquellos elementos que pudiesen facilitar su aplicabilidad según las diferentes Comunidades Autónomas.

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada” intenta ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, pero no reemplaza a estas decisiones. En una GPC no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto, y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado y a los profesionales que trabajan de forma autónoma, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la Atención Primaria a la Especializada” forma parte de un proyecto global que incluye también la diseminación, implantación y monitorización de los resultados obtenidos. La publicación de esta GPC se hará de distintas maneras: formato libro, guía de referencia rápida para los profesionales sanitarios, información para entregar a pacientes y en formato electrónico consultable en una web específica (<http://www.guiasgastro.net>) y en las web de las diferentes sociedades científicas que participan en el proyecto: semFYC (<http://www.semfy.com>), la Asociación Española de Gastroenterología (<http://www.aegastro.es>) y el Centro Cochrane Iberoamericano (<http://www.cochrane.es>). Así mismo, se plantea la realización de diversos seminarios y la elaboración de material de apoyo (CD-ROM y otros recursos multimedia). Además, se facilitará un material que pueda ser discutido a nivel local y permita adaptar la GPC a las características individuales de cada centro.

Esta GPC de ERGE publicada en octubre del 2001 será revisada en el año 2003 o con anterioridad, si existiera nueva evidencia científica disponible. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico consultable en las respectivas páginas web.

Barcelona, octubre del 2001

Resumen de las recomendaciones

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE ERGE

SÍNTOMAS

Típicos: pirosis y regurgitación ácida.

Otros posibles: náuseas, hipersalivación, disfagia y hipo, eructos.

Atípicos: tos crónica, disfonía y dolor torácico.

FACTORES DE RIESGO

- B** Los factores de riesgo que se han relacionado con la ERGE (hábitos higiénico-dietéticos, etc.) no parecen tener un papel importante.
- B** En pacientes con ERGE, no está justificado investigar ni erradicar la infección por *H. pylori*, a no ser que presenten otra enfermedad asociada que lo justifique.

DIAGNÓSTICO

Por síntomas

- B** El paciente que presenta síntomas típicos de ERGE puede diagnosticarse a partir de la historia clínica, y generalmente no requiere de otras investigaciones.
- B** Durante la anamnesis es conveniente utilizar un vocabulario sencillo y describir los términos al paciente (p. ej.: el término pirosis se puede describir como ardor o quemazón que va desde el estómago hacia el cuello).

Endoscopia

- B** La endoscopia digestiva no está indicada como método diagnóstico inicial en todos los pacientes que aquejan síntomas típicos de ERGE.
- La endoscopia digestiva debe realizarse ante la presencia de síntomas o signos de alarma: disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis, anemia y melenas.

Papel del tratamiento empírico

- A** El ensayo terapéutico con IBP tiene valor diagnóstico en los pacientes con síntomas típicos de ERGE.
- A** El ensayo terapéutico con IBP tiene mayor valor diagnóstico cuando se emplean dosis superiores a la estándar.

Otros métodos diagnósticos

- B** La pH-metría está indicada para investigar la presencia de reflujo en pacientes que no responden al tratamiento empírico y presentan una endoscopia negativa.
- La pH-metría debe ir precedida de la realización de una endoscopia.
- La radiología con contraste, el test de Bernstein y la manometría esofágica no son métodos diagnósticos de ERGE en atención primaria.

COMPLICACIONES

- B** Los síntomas de ERGE frecuentes, intensos y de larga duración son factores de riesgo de complicaciones de la enfermedad.
- B** La baja prevalencia tanto del esófago de Barrett como del adenocarcinoma de esófago no justifica la realización sistemática de endoscopias en pacientes que únicamente tengan síntomas típicos de ERGE.
- El paciente con esófago de Barrett u otras complicaciones necesita ser valorado por un especialista del aparato digestivo.

TRATAMIENTO

Estilos de vida

- En los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico, sobre todo leves, se recomienda realizar consejo sanitario acerca de los estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas.
- El médico de atención primaria puede ayudar a identificar y modificar los factores que pueden desencadenar o agravar la sintomatología del paciente.

Antiácidos y alginatos

- A** Los antiácidos y los alginatos son menos eficaces que los antagonistas H₂ e IBP para el tratamiento de la ERGE.
- Los antiácidos y los alginatos pueden ser eficaces en el control puntual de los síntomas leves.

Antagonistas H₂

- A** Los antagonistas H₂ son más eficaces que el placebo en el tratamiento de los síntomas de la ERGE y la curación de la esofagitis.
- Aumentar la dosis de los antagonistas H₂ no ha demostrado beneficio.

Inhibidores de la bomba de protones

- A** Los IBP han demostrado ser eficaces tanto en terapia continua como a demanda en el tratamiento de los síntomas de la ERGE en los pacientes a los que no se ha realizado endoscopia o ésta es negativa.
- A** Los IBP han demostrado ser eficaces en la curación de la esofagitis. Ante un fracaso terapéutico se debe considerar doblar la dosis de estos fármacos.
- A** El tratamiento intermitente con IBP en pacientes con síntomas y/o con esofagitis leve es moderadamente efectivo.
- A** Los IBP se han mostrado eficaces en el tratamiento de mantenimiento y la prevención de las recurrencias. Una reducción de las dosis estándar también puede prevenir las recurrencias.
- A** No existen diferencias importantes entre los IBP disponibles actualmente para uso clínico (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol).
- Parece razonable realizar un ensayo de retirada en los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento empírico inicial. En los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo se debe buscar un ajuste del tratamiento hasta encontrar la dosis mínima eficaz, lo que implica disminuir progresivamente la dosis y/o cambiar de grupo farmacológico (*step-down*).

IBP versus antagonistas H₂

- A** Los IBP son los fármacos más efectivos en el tratamiento de la ERGE, tanto en el tratamiento de los síntomas a corto plazo, en la curación de la esofagitis, cualquiera que sea la gravedad, como en el tratamiento de mantenimiento y la prevención de las recurrencias.

Procinéticos

- B** La cisaprida no se debe considerar en el tratamiento habitual de la ERGE debido a sus efectos secundarios cardiovasculares, y debe reservarse para pacientes muy concretos del ámbito hospitalario.
- B** Evitar la administración concomitante de cisaprida con fármacos que prolonguen el intervalo Q-T y con los que aumenten los niveles séricos de cisaprida.

Tratamiento quirúrgico

- B** La cirugía antirreflujo es una alternativa terapéutica comparable en eficacia al tratamiento farmacológico del paciente con ERGE.
- Las posibles indicaciones de la cirugía son el fracaso de la medicación (recurrencias frecuentes, intolerancia al tratamiento farmacológico) y/o el deseo expreso del paciente.
- Es necesario personalizar la opción del tratamiento quirúrgico e informar al paciente de su existencia y de sus beneficios y riesgos. En general, el contexto, la experiencia del equipo quirúrgico y las preferencias del paciente ejercen un papel muy relevante.



1 Introducción

1.1. ANTECEDENTES

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema de salud muy frecuente en la población general. En nuestro país no se han encontrado estudios realizados en población general, pero los datos en otros países estiman que la prevalencia de los síntomas indicativos de ERGE varía entre un 10 y un 50%¹⁻³. El reflujo gastroesofágico es un problema de salud muy frecuente en la consulta de atención primaria⁴.

El impacto de los síntomas de la ERGE en la calidad de vida⁵ repercute de manera importante en los ámbitos social, laboral y psicológico de los pacientes⁶. La ERGE puede tener tanto impacto sobre la calidad de vida como enfermedades del tipo de la cardiopatía isquémica sintomática⁷.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La elaboración de una GPC para la ERGE se justifica, en primer lugar, por la alta prevalencia de esta enfermedad en la población general, junto con el elevado consumo de recursos que supone en la actualidad su correcto tratamiento. Ello hace que el impacto potencial de una GPC en el manejo de la ERGE sea muy importante. Por otro lado, un mismo paciente con ERGE puede ser diagnosticado y tratado de distinta forma (pruebas diagnósticas, medidas higiénico-dietéticas, fármacos, cirugía, etc.) dependiendo del centro o del médico al que haya acudido. Todo ello puede producir distintos resultados clínicos, un consumo de recursos desigual y cierto desconcierto en el paciente que consulte a distintos profesionales para obtener una segunda opinión.

Una GPC para el manejo de la ERGE basada en la mejor evidencia disponible tiene la ventaja de beneficiar tanto a médicos como a pacientes. A los médicos, porque les orienta en el manejo óptimo de esta patología, y también en la utilización adecuada de los recursos sanitarios disponibles, y a los pacientes, porque se benefician de una atención homogénea y de calidad contrastada.

Las características de la enfermedad hacen necesaria una adecuada coordinación entre niveles asistenciales, médicos de atención primaria y médicos especialistas del aparato digestivo, pues son pacientes tratados y seguidos en su evolución por ambas partes, en función del estadio o gravedad de la enfermedad. La guía pretende homogeneizar los criterios de actuación entre los diferentes profesionales y crear un clima fluido de comunicación y de entendimiento entre los distintos profesionales que suelen estudiar pacientes con esta enfermedad.

Una GPC de ERGE también se justifica por la gran cantidad de publicaciones y materiales disponibles y su desigual calidad. La elaboración y posterior actualización de esta GPC de ERGE nos proporciona el marco para presentar una síntesis de la mejor evidencia disponible y unas recomendaciones adaptadas a nuestro propio entorno.

Finalmente, tanto los pacientes con ERGE como los profesionales de la salud, los políticos, los gestores sanitarios, los servicios asistenciales y, en definitiva, la sociedad en general deberían tener acceso a aquellos instrumentos, como quiere ser esta GPC, que permiten contrastar la calidad asistencial y su eficiencia. Por esta razón, pensamos que existe la necesidad de una GPC basada en la evidencia para el manejo de la ERGE.

1.3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta GPC es generar unas recomendaciones acerca de las distintas opciones de diagnóstico y tratamiento de la ERGE, y en particular del manejo de esta enfermedad en el ámbito de la atención primaria y especializada ambulatoria.

Las preguntas abordadas en esta guía son:

- ¿Cuál es el valor de los síntomas clínicos (pirosis y/o regurgitación) en el diagnóstico de ERGE?
- ¿Qué pacientes deben ser tratados de forma empírica?
- ¿Qué pacientes deben ser sometidos a endoscopia?
- ¿Qué pacientes deben ser sometidos a otras exploraciones complementarias?
- ¿Cuáles son las complicaciones de la ERGE?
- ¿Cuál es la utilidad de las medidas higiénico-dietéticas?
- ¿Cuál es la eficacia de los distintos tipos de tratamiento farmacológico?
- ¿Cuál es la eficacia de los distintos tipos de tratamiento farmacológico en las recurrencias?
- ¿Qué pacientes se benefician de un tratamiento a demanda y/o intermitente?
- ¿Cuál es la utilidad de aplicar un tratamiento de intensidad escalonada (*step-down*)?
- ¿En qué casos de recurrencia es necesaria la endoscopia?
- ¿Qué pacientes se benefician del tratamiento quirúrgico?
- ¿Cuáles son las indicaciones de derivación al médico especialista en enfermedades digestivas?

Esta GPC no incluye el manejo de la dispepsia ni las formas clínicas atípicas de la ERGE. Tampoco aborda las complicaciones asociadas

de la ERGE, ni el manejo de esta enfermedad en el paciente pediátrico.

1.4. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas (Anexo 1), se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine). Su última revisión fue en mayo del 2001 y se puede consultar en: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html#notes>. En el Anexo 2, se presenta una adaptación de esta propuesta consideradas por el grupo de trabajo del Centro Cochrane Iberoamericano (<http://www.cochrane.es>).

Esta opción se justifica por la necesidad de tener en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica, las cuales todas ellas quedan tratadas en los diferentes apartados de esta GPC de ERGE. En la mayoría de GPC se opta por señalar unos niveles de evidencia y recomendaciones que sólo tienen en cuenta los estudios sobre intervenciones terapéuticas. Grupos como el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html>) han optado por señalar unos niveles de evidencia y recomendaciones según el tipo de estudio (RCT o cohortes) y la calidad (alta calidad, bien realizados, mal realizados). No obstante, nuestro grupo de trabajo se adaptará en un futuro a las alternativas de clasificación propuestas a nivel europeo.

2 Epidemiología

2.1. DEFINICIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) engloba a todos los pacientes que presentan un menoscabo de su salud o un deterioro de su calidad de vida como consecuencia de los síntomas producidos por el reflujo. También incluye a todos aquellos pacientes que están expuestos al riesgo de complicaciones físicas (esofagitis) como consecuencia del reflujo gastroesofágico, una vez se ha comprobado, con todas las exploraciones necesarias, la benignidad de sus síntomas⁷.

No obstante, en la población general existe un grupo importante de pacientes que presentan síntomas lo suficientemente leves o infrecuentes que no deben ni ser estudiados ni tratarse como pacientes con ERGE⁷.

El principal mecanismo de producción de los síntomas de la ERGE es el contacto del ácido con la mucosa esofágica. La mayoría de los pacientes con ERGE, pero no todos, presentan una exposición prolongada del esófago distal al ácido y a la pepsina⁷.

En el Anexo 3 se contemplan las diferentes definiciones de entidades y términos relacionados con la ERGE.

2.2. CLASIFICACIÓN

En un sentido amplio, la ERGE se clasifica habitualmente según los resultados endoscópicos en: *enfermedad por reflujo con endoscopia positiva (ERGE erosiva)* y *enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (ERGE no erosiva)*. Para los miembros del grupo de trabajo Genval⁷ el término enfermedad por reflujo con endoscopia negativa se debería reservar para aquel subgrupo mayoritario de pacientes que entran dentro de la definición de ERGE, pero que no presentan ni esófago de Barrett ni lesión definida en la mucosa esofágica (tabla 1). Diversos estudios estiman que alrededor del 60% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presentan ninguna alteración endoscópica^{4,7}.

La ERGE puede presentarse de forma típica o atípica. Los síntomas típicos y más significativos de ERGE son la pirosis y la regurgitación ácida. Otros síntomas que pueden acompañar a la ERGE son: eructos, náuseas, hipersalivación, disfagia, hipo y dolor epigástrico⁹.

Ocasionalmente la ERGE se puede presentar con síntomas atípicos que incluyen: tos crónica, disfonía y dolor torácico, e hipo¹⁰. La sospecha de ERGE debería considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor torácico no cardiológico, la tos crónica, la laringitis y el asma¹¹.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes con ERGE

| Características típicas | ERGE erosiva | ERGE no erosiva, con exposición anormal al ácido | ERGE no erosiva, con exposición normal al ácido |
|--|------------------|---|--|
| Síntomas de reflujo | Presente/ausente | Presente | Presente |
| Monitorización del pH esofágico de 24 h | Anormal | Anormal | Normal |
| Endoscopia y erosiones | Presente | Ausente | Ausente |

Modificada de Nandurkar S, 2000⁸.

Tabla 2. Prevalencia de ERGE en población general

| Referencias | Pirosis | Regurgitación | Pirosis y regurgitación | Grupo de edad | Periodo de estudio |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| % | % | % | % | | |
| Locke, 1997 | 42,4 | 45,0 | 58,7 | 25-74 | 1 año |
| Kay, 1996 | - | - | V: 21 M: 24 | 70 | 1 año |
| Agreus, 1993, 1994 y 1995 | 16,7 | 8,8 | 25,3 | 20-79 | 3 meses |
| Kay, Jorgenssen, 1994, 1996 | V: 38,2 M: 28,8 | V: 38,3 M: 30,5 | V: 49,5 M: 39,7 | 30-60 | 1 año |
| Talley, 1992 | 24,4 | 11,3 | - | 30-64 | 1 año |
| Jones, 1990 | 48 | - | - | 20-69 | 6 meses |
| Jones, Lydeard, 1989 | 25,6 | - | - | > 20 | 6 meses |
| Jones, 1988 | V: 16,2 M:10,1 | - | - | 20-54 | Siempre |

V: varones, M: mujeres.

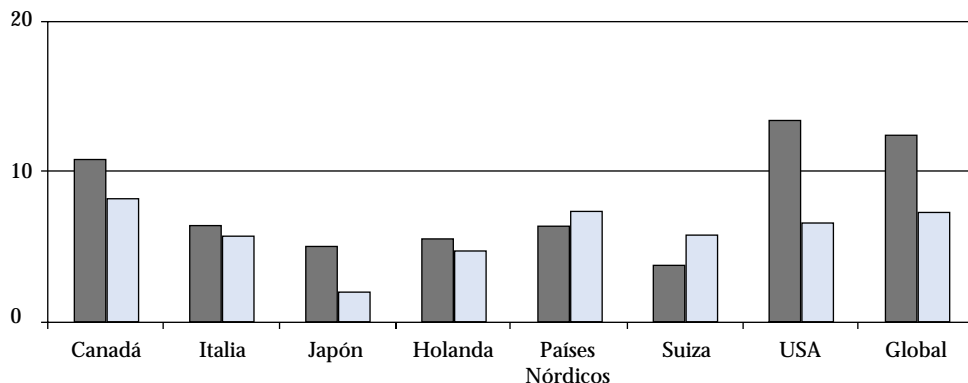
Fuente: Heading RC, 1999¹².

2.3. PREVALENCIA

La prevalencia de la ERGE es difícil de estimar debido a la ausencia de una prueba o patrón diagnóstico de referencia (*gold standard*).

En una revisión¹² de estudios publicados de síntomas del tracto digestivo superior en población general se encontró que la prevalencia varía entre un 10 y un 48% para la pirosis, entre un 9 y un 45% para la regurgitación ácida y entre un 21 y un 59% para ambos (tabla 2). Estos intervalos tan amplios en los estudios de prevalencia se explican por la forma en que se realiza la pregunta, cómo ésta es comprendida por el paciente¹² y por la inclusión o no de pacientes con sintomatología leve. En el estudio internacional DIGEST se estimó que la prevalencia de síntomas de ERGE es un 7,7%, y que del conjunto de síntomas digestivos la pirosis es el más frecuente (13,5%), mientras que la regurgita-

Figura 1. Prevalencia de síntomas gastrointestinales. Varones (negro) y mujeres (azul)



Fuente: Stanghellini V, 1999 (Estudio DIGEST)³.

ción ácida representa un porcentaje también importante (10,2%) (figura 1).

Se carece de información fiable sobre la prevalencia de la esofagitis en población general, y los datos disponibles son de los pacientes que acuden a las consultas con síntomas del tracto digestivo superior y se les indica endoscopia. Para algunos autores la presencia de esofagitis por reflujo en población general es menor del 2 %¹³. En un estudio realizado en Suecia, el porcentaje de esofagitis, valorada según la clasificación de Savary Miller grados I-IV¹⁴ (Anexo 4) entre la población que consulta por síntomas y a la que se realizó endoscopia, fue del 10%.

2.4. HISTORIA NATURAL

La ERGE se considera una enfermedad benigna. A pesar de todo, la persistencia e intensidad de los síntomas puede interferir con las actividades cotidianas y producir una considerable morbilidad. Se describe habitualmente como una enfermedad de evolución crónica, con síntomas episódicos de variable intensidad y períodos intermitentes de remisión. Las complicaciones de la ERGE rara vez son causa de muerte.

Historia natural (2b)

La gran mayoría de los pacientes que en el momento del diagnóstico no presentan esofagitis no la desarrollarán en el futuro, y los que la presentan, ya sea con o sin tratamiento, raramente a lo largo de su evolución tendrán un agravamiento de las lesiones⁷.

Según varios estudios, entre seis y ocho de cada diez personas con síntomas de ERGE nunca consultan a su médico^{12,13}.

2.5. FACTORES DE RIESGO

Como apunta la revisión de Meining¹⁵, existen diversos estudios sobre los factores de riesgo de la ERGE. El estudio DIGEST, sobre la prevalencia del ERGE y su relación con factores de riesgo, confirma muchos de estos resultados³. Entre los factores de riesgo se incluyen:

Estudios sobre
prevención/etiología (2-3)

Estudio de prevalencia
de síntomas (2c)

La *edad*^{3,16} y según algunos estudios el ser *varón*¹⁶ son factores de riesgo de ERGE. La mayor prevalencia que existe en los países occidentales no permite confirmar la raza como factor de riesgo, ya que los factores ambientales podrían tener su papel³.

Los *hábitos higiénico-dietéticos* no parece que sean factores de riesgo dominantes en la ERGE^{7,15}. Tanto la dieta grasa, como los dulces, la cebolla cruda y las especias, la cafeína y los cítricos, presentan en los estudios realizados hasta ahora datos contradictorios y una evidencia científica débil (tabla 3). Las bebidas carbonatadas y las comidas copiosas son factores de riesgo con una evidencia moderada y poco concluyente para la aparición de reflujo posprandial.

El *consumo de alcohol* y el *de tabaco* presentan como factores de riesgo una evidencia científica débil¹⁵, obteniéndose resultados contradictorios en diferentes estudios (tabla 3). En el estudio DIGEST el alcohol no fue un factor estadísticamente significativo asociado a ERGE³.

El *ejercicio físico*, y en particular la carrera a pie, se considera un factor de riesgo provocador de sintomatología de ERGE con una evidencia científica débil (tabla 3). Los estudios muestran que el ejercicio puede provocar un aumento de las relajaciones transitorias del EET¹⁵.

Los síntomas de la ERGE interrumpen el sueño en una minoría de los pacientes. Parece haber datos para afirmar que el hecho de *dormir sobre el lado izquierdo* comporta un menor grado de reflujo que el observado cuando se adopta la posición contraria. Este hecho podría atribuirse a que la unión gastroesofágica se sitúa por encima del nivel del jugo gástrico en la posición de decúbito lateral izquierdo (tabla 3)¹⁵.

Se han relacionado varios indicadores del *estrés psicológico* y enfermedades psiquiátricas, con síntomas de la ERGE. En el estudio DIGEST se ha demostrado que el mayor nivel educacional, el esta-

Tabla 3. Factores de riesgo de la ERGE. Consejo higiénico-dietético

| Consejo dietético | Mecanismo fisiopatológico | Evidencia |
|---------------------------------|--|----------------|
| Evitar comidas grasas | No concluyente | No concluyente |
| Evitar dulces | Sí | Débil |
| Evitar cebolla y especias | No concluyente | Débil |
| Evitar bebidas carbonatadas | Sí | Moderada |
| Evitar bebidas con cafeína | No concluyente | No concluyente |
| Evitar cítricos y zumos | Sí | Débil |
| Evitar comidas voluminosas | Sí | Débil |
| Perder peso | No concluyente | No concluyente |
| Evitar bebidas alcohólicas | Mecanismos no comprendidos para las diferentes bebidas | Débil |
| No fumar | Sí | Débil |
| Evitar ejercicio físico intenso | Sí | Débil |
| Dormir con cabecera elevada | No concluyente | No concluyente |
| Dormir sobre lado izquierdo | Sí | No concluyente |

Fuente: Meaning, 2000¹⁵.

do marital (divorciado, separado o viudo) y los acontecimientos vitales negativos recientes son factores de riesgo estadísticamente significativo asociados a ERGE³. El papel de algunos factores psicológicos relacionados con el *estrés percibido* y/o la *ansiedad crónica* no ha sido bien estudiado hasta el momento. Sin embargo, existen algunos datos clínicos y experimentales que sugieren que el estrés psicológico podría ejercer un papel aditivo en el nivel de percepción sintomática¹⁷.

La *obesidad* ha sido clásicamente descrita como un factor de riesgo para el desarrollo de la ERGE. No obstante, en un reciente estudio se ha demostrado que el reflujo gastroesofágico ocurre independientemente del índice de masa corporal¹⁸. Sin embargo, en ocasiones variaciones significativas del peso pueden tener importancia como factor precipitante de los síntomas.

La relación entre el *H. pylori* y la ERGE es contradictoria⁷. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con ERGE en algunos estudios es igual que en la población control y en otros es inferior¹⁹. Los resultados de los estudios que analizan la aparición de ERGE tras la erradicación de *H. pylori* tampoco son concordantes²⁰. El debate actual radica en si *H. pylori* confiere protección frente a la ERGE, o si realmente se trata de dos entidades totalmente independientes.

La *hernia de hiato* y su relación con la ERGE es un tema controvertido. Su presencia es mayor en pacientes con reflujo y, aunque ello no significa que sea la causa de ERGE, puede favorecerla²¹.

Existe un grupo heterogéneo de *medicamentos* que pueden provocar reflujo, ya que producen disminución de la presión del esfínter esofágico inferior (tabla 4)²². El consumo de ácido acetilsalicílico y

Tabla 4. Fármacos que pueden desencadenar reflujo gastroesofágico

| Medicamentos | Hormonas | Agentes neurales |
|---|--|---|
| Antagonistas del calcio Diazepam Alprazolam | Progesterona Secretina Contraceptivos orales | Antagonistas alfaadrenérgicos Antagonistas betaadrenérgicos Anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos y otros) |
| Teofilina Morfina Barbitúricos Dopamina Nitratos Alendronato | | |

Fuente: Weinberg DS, 1996²², y Ontario Programe for optimal therapeutic, 2000²³.

otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) está asociado con erosiones esofágicas o con el desarrollo de estenosis, aunque su contribución en la patogenia de la ERGE y sus complicaciones no está aclarada^{13,16}.

A pesar de las recomendaciones clásicas de la necesidad de *eleva la cabecera de la cama* y no acostarse antes de transcurridas tres horas desde la última ingesta, los estudios actuales no han demostrado su beneficio excepto en algunos pacientes con esofagitis. Dado que la mayoría de los pacientes tienen síntomas leves o moderados y no presentan esofagitis, el consejo generalizado de dormir con la cabecera elevada debería cuestionarse.

- B** Los diferentes factores de riesgo que se han relacionado con la ERGE no parecen tener un papel importante.
- B** Las recomendaciones clásicas sobre modificación de hábitos higiénico-dietéticos y de los otros factores de riesgo implicados en la ERGE no se sustentan con los resultados de los estudios disponibles.
- B** En pacientes con ERGE, no está justificado investigar ni erradicar la infección por *H. pylori*, a no ser que presenten otra enfermedad asociada que lo justifique.

3 Diagnóstico

3.1. VALOR DE LOS SÍNTOMAS

La pirosis (sensación de ardor o quemazón que surge del estómago o bajo tórax y que asciende hacia el cuello) y la regurgitación ácida (el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico al esófago y frecuentemente a la boca) se consideran los síntomas más comunes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). No obstante, la ausencia de un patrón de referencia como prueba diagnóstica definitiva no permite conocer con certeza la capacidad predictiva de estos síntomas^{4,7}. Se estima que cuando la pirosis y la regurgitación ácida son los síntomas predominantes, la probabilidad de que el paciente presente reflujo gastroesofágico patológico es de aproximadamente un 70%^{7,24}. Esta evidencia, aunque directa, al estar basada en un único estudio realizado en población seleccionada y donde no se describe la medición de los síntomas, presenta limitaciones notables^{4,7}.

Estudio diagnóstico (3b)

Diversos estudios realizados en la atención primaria han analizado la concordancia entre los síntomas de pirosis y regurgitación y el diagnóstico endoscópico (prueba no considerada como patrón de referencia [*gold standard*]) y sus resultados muestran que los médicos generales son capaces de diagnosticar la ERGE a partir de los síntomas de manera bastante precisa^{4,25}.

Estudio diagnóstico (3b)

Además, los términos de pirosis y regurgitación ácida son interpretados de forma poco precisa por los pacientes⁷. Cuando se utiliza la descripción de los síntomas, y no solamente los términos aislados, mejora la capacidad discriminativa de la anamnesis^{4,7}. A su vez, parece que el uso de cuestionarios autoadministrados puede mejorar la capacidad diagnóstica de la clínica²⁶, aunque su utilidad no ha sido completamente validada⁷.

Estudio diagnóstico (3b)

La sospecha de reflujo gastroesofágico se ve reforzada ante la ausencia de dolor epigástrico. En la reunión de la Conferencia de Consenso Roma II se definió la dispepsia como dolor o malestar en la mitad superior del abdomen y se excluyó de ésta a la pirosis²⁷, lo que resuelve la posible confusión que pudiera existir entre dispepsia y ERGE⁷.

En el Genval Workshop Report se han revisado también otros aspectos que se han de tener en cuenta al realizar la historia clínica sobre reflujo⁷:

- La ERGE tiene gran probabilidad de estar presente cuando la pirosis ocurre dos o más días por semana.
- Los síntomas ocurren predominantemente después de las comidas.
- Los síntomas raramente despiertan al paciente, aunque sí pueden afectar al sueño de un grupo minoritario de ellos.
- En ausencia de úlcera péptica crónica o esofagitis por reflujo, los síntomas abdominales superiores y retroesternales inferiores que mejoran con antiácidos probablemente son debidos a la ERGE.

Aquellos pacientes que presentan síntomas que sugieren ERGE complicada (disfagia, odinofagia, sangrado, pérdida de peso, etc.) deberían ser sometidos a endoscopia.

B El paciente que presenta síntomas típicos de ERGE puede diagnosticarse a partir de la historia clínica, y generalmente no requiere de otras investigaciones.

B Durante la anamnesis es conveniente utilizar un vocabulario sencillo y describir los términos al paciente (p. ej.: el término pirosis se puede describir como ardor o quemazón que va desde el estómago hacia el cuello).

3.2. PAPEL DE LA ENDOSCOPIA

La endoscopia es la técnica de elección para evaluar la presencia de esofagitis²⁸, pero su sensibilidad en el diagnóstico de ERGE es baja. En más del 50% de los pacientes que padecen pirosis dos o más veces por semana no se encuentran lesiones endoscópicas de esofagitis (erosiones o ulceraciones)⁷. Tampoco existe una buena correlación entre la intensidad o frecuencia de los síntomas de ERGE y la gravedad de las lesiones endoscópicas⁷.

Estudio diagnóstico (3b)

En atención primaria, menos de un 5% de los pacientes con ERGE no tratados presentan una esofagitis tan grave que aumenta el riesgo de complicaciones⁷. La baja probabilidad de desarrollar una complicación esofágica en pacientes con síntomas típicos de reflujo tampoco justifica realizar una endoscopia⁷. Existe un consenso claro de que la endoscopia no debe realizarse a todos los pacientes que aquejan síntomas típicos de ERGE⁷.

Estudio diagnóstico (3b)

La indicación de una primera endoscopia cuando se requiere un tratamiento prolongado, si hay fracaso terapéutico o los síntomas de ERGE son recurrentes, es un tema controvertido, y no se han encontrado estudios que apoyen o desaprueben su realización. Los miembros del Genval Workshop Report, por consenso y justificado por el hecho de que estos pacientes en algún momento requerirán una endoscopia, aconsejan su realización temprana⁷.

Estudio diagnóstico (5)

La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda la realización de la endoscopia en las siguientes situaciones: presencia de disfagia u odinofagia, síntomas que persisten o progresan a pesar del tratamiento, síntomas extraesofágicos de ERGE, síntomas esofágicos en pacientes inmunodeprimidos, presencia de masas,

Estudio diagnóstico (5)

estenosis o úlceras en un esofagograma previo y/o presencia de hemorragia digestiva o anemia ferropénica^{9,29}.

Estudio diagnóstico (5)

La endoscopia de seguimiento es generalmente innecesaria y faltan estudios que avalen sus indicaciones. La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal la recomienda, además de en los pacientes que no responden al tratamiento, ante la presencia de úlceras esofágicas y cuando son necesarias biopsias y/o citologías adicionales para clarificar el diagnóstico. Tampoco existe consenso en cuanto a la necesidad y periodicidad idónea con que deben realizarse los estudios de seguimiento.

Respecto a los hallazgos encontrados en la endoscopia se han de considerar diversos aspectos:

- Las amplias variaciones inter e intraobservador hacen que la presencia de eritema, edema o friabilidad esofágica sean poco valorables en el diagnóstico de la esofagitis por reflujo⁷. Un resultado con estos cambios mínimos debería considerarse como de endoscopia normal.
- Una clasificación exacta de las lesiones esofágicas mejora la utilidad de la endoscopia⁷. Durante muchos años la clasificación más utilizada ha sido la de Savary y Miller¹⁴, aunque actualmente existe una tendencia, cada vez mayor, a utilizar la clasificación de Los Angeles³⁰. Esta última presenta una aceptable variación interobservador¹⁰. En el Anexo 4 se presentan las diferentes clasificaciones.

Estudios diagnósticos (3b)

La biopsia de la mucosa esofágica por endoscopia no está justificada para el diagnóstico rutinario de la ERGE, aun cuando el resultado de la endoscopia sea normal⁷.

B La endoscopia digestiva no está indicada como método diagnóstico inicial en todos los pacientes que aquejan síntomas típicos de ERGE.

B La biopsia de la mucosa esofágica por endoscopia no está justificada para el diagnóstico rutinario de la ERGE.

La endoscopia digestiva debe realizarse ante la presencia de síntomas o signos de alarma: disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis y anemia.

La endoscopia podría estar indicada en pacientes que requieren un tratamiento prolongado, presentan fracaso terapéutico o síntomas de ERGE recurrentes.

3.3. VALOR DEL ENSAYO EMPÍRICO CON IBP EN EL DIAGNÓSTICO

El ensayo terapéutico con IBP es útil para el diagnóstico de la ERGE y es una prueba más simple y mejor tolerada que la endoscopia y la monitorización del pH.

Los IBP a dosis estándar, durante 2-4 semanas, son los fármacos de elección⁷. La utilización de un tratamiento con IBP cuando se compara con la endoscopia y pH-metría tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 55% en el diagnóstico de ERGE³¹. La sensibilidad del tratamiento empírico parece aumentar cuando se utilizan dosis altas (p. ej.: 40 mg/12 horas de omeprazol durante 1 o 2 semanas), aunque esta afirmación se basa en datos indirectos^{7,32}.

Estudios
diagnósticos (1b)

El ensayo terapéutico con IBP, dada la respuesta clínica (p. ej.: desaparición de la tos), también podría tener un valor diagnóstico en los síntomas atípicos^{33,34}.

Estudio
de tratamiento (2b)

A El ensayo terapéutico con IBP tiene un valor diagnóstico en los pacientes con síntomas típicos de ERGE.

A El ensayo terapéutico con IBP tiene mayor valor diagnóstico cuando se emplean dosis superiores a la estándar.

B El ensayo terapéutico con IBP también podría tener un valor diagnóstico en los síntomas atípicos.

3.4. pH-METRÍA EN LA ERGE

La pH-metría esofágica ambulatoria de 24 horas es el mejor método para determinar la exposición ácida del esófago y para conocer si los síntomas están relacionados con el reflujo¹⁰. La pH-metría tampoco es lo suficientemente sensible como para ser considerada el patrón de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico de la ERGE⁷, y diferentes estudios presentan resultados controvertidos acerca de su reproducibilidad^{9,28}. El análisis de la correlación de los episodios de reflujo con la aparición de los síntomas añade valor diagnóstico a la pH-metría⁷.

Estudios
diagnósticos (3b)

Estudios
diagnósticos (3b)

En general la pH-metría no está indicada en los pacientes con síntomas de ERGE, con o sin endoscopia digestiva, que responden bien al

Estudios
diagnósticos (3b)

tratamiento empírico, ni en los pacientes con ERGE con esofagitis diagnosticada por endoscopia^{7,10}.

Estudios
diagnósticos (3b)

La indicación más clara y más frecuente es la confirmación de la sospecha de reflujo en pacientes que no responden al tratamiento empírico y presentan una endoscopia negativa^{10,28,35}.

Estudios
diagnósticos (5)

Otras indicaciones de pH-metría ambulatoria, sin muchos estudios concluyentes al respecto, pero aceptados por diferentes autores¹⁰ y sociedades científicas son:

- Para documentar la existencia de reflujo gastroesofágico ácido en pacientes con endoscopia negativa que van a ser considerados para cirugía antirreflujo¹⁰.
- Para evaluar aquellos casos en que se sospecha reflujo gastroesofágico tras la cirugía antirreflujo¹⁰.
- En pacientes con síntomas atípicos (dolor torácico, manifestaciones respiratorias y de ORL).

B La pH-metría está indicada para investigar la presencia de reflujo en pacientes que no responden al tratamiento empírico y presentan una endoscopia negativa.

La pH-metría debe ir precedida de la realización de una endoscopia.

3.5. OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.5.1. RADIOLOGÍA CON CONTRASTE

Estudios
diagnósticos (3b)

La sensibilidad y especificidad de esta prueba son muy bajas con respecto a la endoscopia, y en la actualidad no tiene ninguna indicación en el diagnóstico de la ERGE⁷.

3.5.2. TEST DE BERNSTEIN

En la actualidad no se considera útil en el diagnóstico de ERGE con síntomas típicos.

3.5.3. MANOMETRÍA ESOFÁGICA

Estudios
diagnósticos (3b)

Su utilidad está siendo cuestionada, incluso en el estudio previo a la cirugía antirreflujo³⁶. No obstante, puede ser de ayuda para la locali-

zación del esfínter esofágico inferior y la correcta colocación del electrodo del pH-metro³⁷.

La radiología con contraste, el test de Bernstein y la manometría esofágica no son métodos diagnósticos de ERGE en atención primaria y únicamente de manera excepcional en la atención especializada.

4 Complicaciones

Las complicaciones más habituales asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son: estenosis esofágica, úlcera esofágica, hemorragia digestiva, esófago de Barrett y más raramente adenocarcinoma de esófago. La prevalencia de estas complicaciones en atención primaria es muy baja y no son objeto principal de esta guía.

Estudio de complicaciones (3a-3b)

El reflujo crónico se ha considerado una causa importante del esófago de Barrett (metaplasia intestinal de la mucosa escamosa del esófago distal)³⁸. La prevalencia estimada en la bibliografía para el esófago de Barrett, en pacientes con ERGE que precisaron endoscopia, ha sido de un 12%, aunque recientes publicaciones apuntan a una sobreestimación por diferentes sesgos de publicación, rectificándola hacia un 3-4% para pacientes no seleccionados³⁹. El esófago de Barrett se ha asociado a un incremento de riesgo del adenocarcinoma de esófago⁴⁰, que se estima entre un 0,5 y un 1% anual⁴¹.

Estudio de complicaciones (3a- 3b)

Hasta ahora los síntomas de ERGE no se consideraban factores de riesgo importantes para el adenocarcinoma esofágico. No obstante, los resultados de un reciente estudio poblacional⁴² que reproduce los datos previos de un pequeño estudio⁴³ confirman que la mayor intensidad y la duración de los síntomas de la ERGE son factores de riesgo (RR: 7,7 [IC: 95%, 5,3-11,4]) para el desarrollo del adenocarcinoma de esófago, de forma independiente del esófago de Barrett. Este riesgo aumenta con la frecuencia, la gravedad y la duración de los síntomas.

La incidencia del adenocarcinoma de esófago, la complicación más temida de la ERGE, ha aumentado durante las últimas dos décadas en Europa y Estados Unidos^{44,45}. A pesar de este aumento, si nos limitáramos a hombres mayores de 40 años, con síntomas tan importantes como para tener un riesgo 20 veces mayor de desarrollar un adenocarcinoma de esófago, un médico tendría que realizar 1.400 endoscopias en un año para detectar un solo caso de esta neoplasia⁴². En el futuro podría perfilarse algún subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, y por tanto con la necesidad de un seguimiento diagnóstico más estrecho.

- B** Los síntomas de ERGE frecuentes, intensos y de larga duración son factores de riesgo de complicaciones de la enfermedad.
- B** La baja prevalencia tanto del esófago de Barrett como del adenocarcinoma de esófago no justifica la realización sistemática de endoscopias en pacientes que únicamente tengan síntomas típicos de ERGE.
- El paciente con esófago de Barrett u otras complicaciones necesita ser valorado por el especialista del aparato digestivo.

5 Tratamiento

5.1. INTRODUCCIÓN

Los principios de un tratamiento racional parten de la fisiopatología de la enfermedad. Con este criterio el tratamiento médico consiste en medidas generales (estilo de vida e higiénico-dietéticas) y en los distintos fármacos disponibles, cuyo efecto terapéutico se deriva de su capacidad para potenciar los mecanismos defensivos del reflujo gastroesofágico y/o para interferir con los elementos agresivos de éste, en concreto la secreción ácida gástrica.

Los objetivos terapéuticos son los siguientes: remisión de los síntomas, curación de las lesiones, resolución y prevención de las complicaciones, evitar la recidiva, mejorar la calidad de vida, minimizar los efectos adversos del tratamiento y maximizar los recursos.

5.2. ESTILO DE VIDA

Los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas son frecuentemente recomendadas en la estrategia terapéutica inicial de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). No obstante, una revisión no sistemática, como ya se ha comentado en el apartado 2,5: "Factores de riesgo", sugiere que muchas de estas medidas son empíricas, y que existen pocos estudios que demuestren su eficacia (tabla 3)¹⁵. A partir de la evidencia disponible no hay razones por las que un individuo, sobre todo si presenta síntomas leves, no pueda beneficiarse de ciertas modificaciones de su estilo de vida^{4,7}, y por ello es tarea de su médico de atención primaria el ayudar a identificar y modificar los factores que pueden desencadenar o agravar su sintomatología¹⁵.

Las medidas generales que podrían tenerse en cuenta, sobre todo si desencadenan alguna sintomatología de ERGE, son:

- Ayudar al paciente a que detecte qué alimentos originan con mayor frecuencia el reflujo y evitar su consumo.
- Evitar que las comidas sean copiosas.
- Evitar el sobrepeso.
- Evitar el tabaco.
- Evitar las bebidas alcohólicas.
- Evitar las bebidas carbonatadas, con cafeína, cítricos y zumos.
- Evitar el ejercicio físico intenso si le desencadena síntomas.
- Dormir con la cabecera elevada y/o sobre el lado izquierdo en caso de predominio nocturno de los síntomas.
- Evitar el decúbito las 2-3 horas que siguen a las comidas para disminuir la exposición ácida del esófago en caso de predominio nocturno de los síntomas.
- Evitar en lo posible los medicamentos que desencadenan el reflujo (tabla 4).

- ✓ En los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico, sobre todo leves, se recomienda realizar consejo sanitario acerca de los estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas.
- ✓ El médico de atención primaria puede ayudar a identificar y modificar los factores que pueden desencadenar o agravar la sintomatología del paciente.

5.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos disponibles para uso clínico se pueden diferenciar, según su acción farmacológica, en dos grandes grupos: los que actúan sobre la secreción ácida gástrica (antiácidos, alginatos y antisecretores) y los que activan la motilidad digestiva (procinéticos).

En este momento, se distinguen tres tipos de tratamiento médico de la ERGE: el empírico, el de los pacientes sin esofagitis y el de los pacientes con esofagitis. Para los diferentes tipos de tratamientos evaluados, los ensayos clínicos han tenido en cuenta, según proceda, las siguientes medidas de resultados: la remisión de síntomas, la curación de la esofagitis, la prevención de las recurrencias y la prevención de complicaciones.

Actualmente se están probando nuevas alternativas de tratamiento: el intermitente y a demanda. Estos tratamientos se basan en la administración del fármaco para el control de los síntomas según la necesidad del paciente. Buscan tanto la comodidad y el beneficio del paciente como el incrementar la relación coste-efectividad. Estas alternativas son estrategias simples que podrían ser fácilmente aplicables en atención primaria.

Se disponen de diversas revisiones y/o metaanálisis sobre el tema (Anexo 1). La información disponible a partir de estas revisiones se ha actualizado hasta abril del 2001, con los ensayos clínicos localizados en la Cochrane Library 2001, número 1, Medline y Embase.

5.3.1. ANTIÁCIDOS Y ALGINATOS

Actúan neutralizando la secreción ácida y durante muchos años han sido los fármacos más utilizados. Algunos ensayos clínicos, aunque no todos⁴⁶, han demostrado que los antiácidos y los alginatos, solos⁴⁷ o combinados entre ellos⁴⁸, son más efectivos que el placebo para el control puntual de los síntomas leves.

No existe evidencia sobre su impacto en la curación¹³.

Estudios
de tratamiento (1b)

Estudios
de tratamiento (1b)

Los antagonistas H_2 consiguen una mejora de los síntomas de la ERGE más rápida y eficaz que los antiácidos⁴⁹, y han relegado a éstos y a los alginatos, incluso en la administración a demanda.

Estudios de tratamiento (1b)

5.3.2. ANTISECRETORES

Existen dos tipos de agentes inhibidores de la secreción ácida gástrica: los antagonistas H_2 , que bloquean el receptor de histamina de la célula parietal, y los IBP, que actúan sobre la bomba de protones celular bloqueando la enzima $H^+/K^+ATPasa$.

A Los antiácidos y los alginatos son menos eficaces que los antagonistas H_2 e IBP para el tratamiento de la ERGE.

Los antiácidos y los alginatos pueden ser eficaces en el control puntual de los síntomas leves.

5.3.2.1. ANTAGONISTAS H_2

Los fármacos disponibles son: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y raxatidina. En la tabla 5 se presentan las diferentes regímenes de tratamiento estándar y efectos adversos. Son bien tolerados, y es muy raro que tengan que suprimirse por presentar efectos secundarios. En conjunto, se consideran fármacos seguros, habiéndose aceptado su comercialización para libre dispensación.

Los *antagonistas H_2 , comparados con placebo*, benefician a los pacientes con *síntomas de ERGE, a los que no se les ha realizado endoscopia o ésta es negativa*, en el *tratamiento a corto plazo*⁵¹. Este beneficio se observa en la

Estudios de tratamiento (1a)

Tabla 5. Regímenes de tratamiento con antagonista H_2 e IBP y posibles efectos adversos

| Antagonistas H_2 | Dosis estándares | Efectos adversos |
|--------------------|------------------|--|
| Cimetidina | 800-1.000 mg/d | Raramente asociados con citopenias, ginecomastia, alteraciones de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad. No se han encontrado datos de ECA que valoren la seguridad a largo plazo del uso de los antagonistas H_2 |
| Ranitidina | 300 mg/d | |
| Famotidina | 40 mg/d | |
| Nizatidina | 300 mg/d | |
| Roxatidina | 150 mg/d | |
| IBP | | |
| Omeprazol | 20 mg/d | Raramente asociados con alteraciones de la función hepática, citopenias, reacciones de hipersensibilidad y descenso, no relevante clínicamente de los niveles de vitamina B_{12} . El uso crónico de los IBP se ha relacionado en dos estudios con el desarrollo de gastritis atrófica después de 3-5 años de tratamiento. |
| Lansoprazol | 30 mg/d | |
| Pantoprazol | 40 mg/d | |
| Rabeprazol | 20 mg/d | |
| Esomeprazol | 40 mg/d | |

Fuente: Ontario Programme for optimal therapeutic, 2000²³ y Clinical Evidence 2001⁵⁰.

remisión de los síntomas y en su mejoría global. Los ensayos clínicos publicados posteriormente evaluando dosis de ranitidina inferiores a las convencionales (25-125 mg) muestran resultados similares⁵²⁻⁵⁵.

Estudios de tratamiento (1a)

Los *antagonistas H₂, comparados con el placebo*, también presentan en su conjunto un beneficio superior para la *curación de la esofagitis* (grado II a IV de Savari-Miller)⁵⁶. No obstante, tal como nos muestra la revisión de Bandolier¹³, existe sólo un ensayo clínico que compare directamente los H₂ con el placebo.

Estudios de tratamiento (1a)

Aumentar la dosis de antagonistas H₂ (ranitidina) a dosis superior a la estándar^{13,57} no ha demostrado ningún beneficio.

No se han encontrado ensayos clínicos que comparen los *antagonistas H₂ versus placebo* en la *prevención de las recidivas ni de las complicaciones*.

A Los antagonistas H₂ son más eficaces que el placebo en el tratamiento de los síntomas de la ERGE y la curación de la esofagitis.

A Aumentar la dosis de antagonistas H₂ no ha demostrado beneficio.

5.3.2.2. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

En el momento actual se dispone de cuatro fármacos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, a los que se añadirá el esomeprazol. En la tabla 5 se muestran los diferentes regímenes de tratamiento estándar. Los IBP pueden presentar algunas interacciones medicamentosas y mínimos efectos adversos.

Estudios de tratamiento (1a)

Los *IBP, comparados con placebo*, benefician a los pacientes con *síntomas de ERGE, a los que no se les ha realizado endoscopia o ésta es negativa*⁵¹. Este beneficio se observa en la remisión de los síntomas a corto plazo y en su mejoría global. Los resultados de los ensayos clínicos publicados posteriormente apuntan resultados similares^{58,59}.

Estudios de tratamiento (1b)

La utilización de los *IBP a demanda*, y con resultados a 6 meses, según los ensayos clínicos, realizados con omeprazol⁶⁰ y esomeprazol⁶¹, han demostrado ser eficaces. El *tratamiento intermitente con IBP* en pacientes con *síntomas a los que no se les ha realizado endoscopia o ésta presenta una esofagitis leve*, durante un seguimiento a 12 meses, es moderadamente eficaz⁶² y coste-efectivo⁶³. No se han encontrado ensayos que comparen el tratamiento con IBP intermitente con el continuo. Un estudio de coste-efectividad concluye que el tratamiento empírico

Estudios de tratamiento (1b)

con IBP seguido de tratamiento a demanda/intermitente es más coste-efectivo en pacientes con ERGE no complicada⁶⁴.

Estudios de
tratamiento (1b)

Existen pocos estudios que *comparen las diferentes dosis* eficaces para un mismo IBP y los resultados no son concluyentes^{58,59,65}. No obstante, los ensayos realizados apuntan que el omeprazol a la dosis diaria de 20 mg es superior a la de 10 mg⁶⁶⁻⁶⁸, mientras que lansoprazol resulta igual a la dosis de 15 mg y de 30 mg al día⁶⁹.

Estudios de
tratamiento (1b)

Los *IBP, comparados con placebo*, son beneficiosos en la *curación de la esofagitis* (grado II a IV de Savari-Miller)⁵⁶. Los resultados de los ensayos clínicos publicados posteriormente muestran los mismos resultados⁷⁰⁻⁷². La *comparación de los diferentes IBP* a dosis estándar (omeprazol: 20 mg, lansoprazol: 30 mg, pantoprazol: 40 mg, rabeprazol: 20 mg)^{13,72-76} no han mostrado diferencias significativas, aunque los recientes estudios con esomeprazol apuntan a una mínima superioridad de éste último^{77,78} en relación con omeprazol. Cuando se presenta *fracaso terapéutico* a dosis convencionales, el doblar las dosis, tanto de omeprazol como de lansoprazol, es eficaz⁷⁹.

Estudios de
tratamiento (1a)

Estudios de
tratamiento (1b)

En cuanto a los pacientes con *esofagitis* que requieren, a pesar de la curación de los síntomas, un *tratamiento de mantenimiento y control de las recidivas*, existen diversos ensayos clínicos que demuestran que los diferentes IBP son igual de eficaces^{64,80-82} y que en algunos casos el tratamiento de mantenimiento a dosis inferiores a la estándar: omeprazol⁸³⁻⁸⁵, rabeprazol^{80,86,87}, lansoprazol^{82,88,89}, pantoprazol^{90,91} y esomeprazol⁸¹ también previene las recurrencias.

Estudios de
tratamiento (1b)

A Los IBP han demostrado ser eficaces tanto en terapia continua como a demanda en el tratamiento de los síntomas de la ERGE en los pacientes a los que no se les ha realizado endoscopia o ésta es negativa.

A Los IBP han demostrado ser eficaces en la curación de la esofagitis. Ante un fracaso terapéutico se debe considerar el doblar la dosis de estos fármacos.

A El tratamiento intermitente con IBP en pacientes con síntomas y/o con esofagitis leve es moderadamente efectivo.

A Los IBP se han mostrado eficaces en el tratamiento de mantenimiento y la prevención de las recurrencias. Una reducción de las dosis estándar también puede prevenir las recurrencias.

A No existen diferencias importantes entre los IBP disponibles actualmente para uso clínico (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol).

5.3.2.3. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES VERSUS ANTAGONISTAS H₂

Estudios de tratamiento (1a)

Los IBP, comparados con los antagonistas H₂, en los pacientes *tratados de forma empírica* han demostrado, en el tratamiento de los *síntomas a corto plazo*, ser más efectivos⁵¹. En estudios posteriores se confirma la eficacia de los diferentes IBP sobre los antagonistas H₂⁹²⁻⁹⁵.

Estudios de tratamiento (1a)

Los IBP, comparados con los antagonistas H₂, también son más beneficiosos en la *curación de la esofagitis* (grado II a IV de Savari-Miller)^{13,56}. Los resultados de los ensayos clínicos publicados posteriormente muestran resultados similares^{85,96-99}.

Estudios de tratamiento (1a)

Los IBP, comparados con los antagonistas H₂, son más eficaces en los pacientes que por su *esofagitis importante* requieren, a pesar de la curación de los síntomas, un *tratamiento de mantenimiento y control de las recurrencias*^{13,100}.

A Los IBP son los fármacos más efectivos en el tratamiento de la ERGE, tanto en el tratamiento de los síntomas a corto plazo, en la curación de la esofagitis, cualquiera que sea la gravedad, como en el tratamiento de mantenimiento y la prevención de las recurrencias.

5.3.3. PROCINÉTICOS

En este grupo se incluyen metoclopramida, domperidona, cisaprida y cinitaprida, pero ha sido la cisaprida el más utilizado y estudiado. La indicación de estos fármacos se basa en su capacidad para estimular la motilidad esofagogástrica, aumentar el tono del EEI y acelerar el vaciamiento gástrico.

Estudios de tratamiento (1b)

La cisaprida se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la ERGE tanto en los pacientes con o sin esofagitis, y su efecto es comparable al de los antagonistas H₂⁷. No hay relación entre la dosis de cisaprida y su respuesta clínica⁷. El tratamiento de mantenimiento con cisaprida más un antagonista H₂ es mejor que con cualquiera de los dos por separado, pero es menos eficaz que con un IBP⁷.

El resto de procinéticos (metoclopramida, cinitaprida, cleboprida, domperidona) han demostrado un cierto efecto, sobre todo para mejorar los síntomas de reflujo, aunque con un mayor número de efectos secundarios en el sistema nervioso central. La evidencia es muy limitada como para recomendar su uso, tanto de forma aislada como asociados a los antagonistas H₂, y son neces-

rios más estudios para valorar su verdadero papel tras las nuevas directrices para el uso de la cisaprida^{101,102}.

Aunque basándonos en la observación clínica, algunos autores sugieren que los procinéticos podrían ser de especial utilidad en los casos en que el síntoma dominante sea la regurgitación, no disponemos de estudios hasta la actualidad que avalen esta afirmación.

Estudios de
tratamiento (5)

La utilización de cisaprida ha ocasionado importantes efectos adversos cardiovasculares en algunos pacientes (arritmias ventriculares). Se aconseja evitar su administración concomitante con fármacos que prolongaran el intervalo Q-T (especialmente antifúngicos y antimicrobianos, como fluconazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol, claritromicina y eritromicina)¹⁰³.

Estudios de
tratamiento (2c)

Actualmente en nuestro país, la prescripción de cisaprida debe originarse en el medio hospitalario, y sus indicaciones en adultos se han restringido a los trastornos graves de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal) y a pacientes que no toleren o no respondan a otras alternativas terapéuticas.

Estudios de
tratamiento (5)

- B** La cisaprida no se debe considerar en el tratamiento habitual de la ERGE debido a sus efectos secundarios cardiovasculares, y se reserva para pacientes muy concretos del ámbito hospitalario.
- B** Evitar la administración concomitante de cisaprida con fármacos que prolonguen el intervalo Q-T y con los que aumenten los niveles séricos de cisaprida
- D** Los pacientes que presentan síntomas de regurgitación importantes se podrían beneficiar de la asociación de un procinético más un IBP.
- Los procinéticos tienen un papel muy limitado en el tratamiento de la ERGE.

5.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo reconstruir una barrera antirreflujo. La técnica quirúrgica más ampliamente aceptada es la funduplicatura, que consiste en reforzar la función del cardias, arrojando la parte superior del estómago (*gastric fundus*) alrededor de la porción inferior del esófago. El abordaje de la intervención quirúrgica puede ser por la vía abierta o clásica o por vía laparoscópica.

Actualmente, las posibles indicaciones de la cirugía son el fracaso de la medicación (recurrencias frecuentes, intolerancia al tratamiento farmacológico) y/o el deseo expreso del paciente.

Estudios de
tratamiento (4)

Se acepta que la *funduplicatura* obtiene los mejores resultados a largo plazo, y por ello es la técnica preferida. Las funduplicaturas totales¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ y las parciales^{108,109}, en ensayos no controlados, obtienen resultados positivos, con un porcentaje de éxito próximo al 90% a 10 años, en el control de los síntomas de la ERGE, exposición al ácido y ausencia de lesiones endoscópicas¹¹⁰.

Estudios de
tratamiento (4)

Se ha observado que la experiencia del cirujano en relación con la técnica aplicada es determinante en los resultados de la cirugía antirreflujo, tanto a corto como a largo plazo⁷. A la hora de valorar la cirugía para un paciente es conveniente tener información sobre la morbimortalidad local, pues tendremos datos más exactos acerca de los riesgos de someterse a una determinada intervención en nuestro hospital de referencia.

Estudios de
tratamiento (1b)

Existen pocos ensayos que comparen, sobre todo a largo plazo, *el abordaje convencional versus la vía laparoscópica*, tanto en el control de síntomas (en principio igual de efectivas) como el coste-beneficio, y los resultados por el momento no son concluyentes^{111,112}.

Estudios de
tratamiento (1b)

Aunque no existe suficiente información acerca de los beneficios a largo plazo *del tratamiento quirúrgico comparado con el médico*, en pacientes con *esofagitis*, los datos preliminares apuntan hacia una efectividad similar⁵⁰. En un ensayo aleatorizado en pacientes con ERGE y esofagitis se comparó el tratamiento médico a largo plazo con IBP (omeprazol) frente a la cirugía antirreflujo practicada por vía convencional. Los resultados a 3 años¹¹³ y a 5 años¹¹⁴ mostraron una efectividad y un impacto favorable sobre la calidad de vida ligeramente superiores para la cirugía, pero similares si se ajustaba la dosis de omeprazol hasta 40-60 mg/día. Recientemente, un estudio¹¹⁵ ha aportado resultados a largo plazo (12 años), concluyendo que ambos previenen de manera similar la estenosis y el adenocarcinoma de esófago. Una gran parte de los pacientes de este estudio, todos con ERGE grave, continuaban necesitando tratamiento médico 10 años después (62% de los sometidos al tratamiento quirúrgico y 92% de los del grupo de tratamiento médico).

Estudios de
tratamiento (1b)

No se dispone de ensayos clínicos con pacientes sin esofagitis, ni en relación con la *prevención de las recurrencias ni de las complicaciones*¹¹⁰.

La *mortalidad* operatoria es generalmente inferior al 0,5%, y no está relacionada con el tipo de intervención realizada. El riesgo de someterse a este tipo de intervención quirúrgica es mayor que el de presentar un adenocarcinoma esofágico, incluso en la población de alto riesgo¹¹⁶.

La *morbilidad* global de grupos con amplia experiencia en este tipo de intervenciones es cercana al 5%, incluyendo complicaciones médicas y quirúrgicas¹¹⁷, y los síntomas referidos por los pacientes después de la corrección quirúrgica son escasos, pero de diversa índole (disfagia, imposibilidad de eructar (*gas-bloat syndrome*), imposibilidad de vomitar, plenitud posprandial, saciedad precoz, dolores abdominales o torácicos y aerofagia o incremento del meteorismo).

Estudios de
tratamiento (4)

- B** La cirugía antirreflujo es una alternativa terapéutica comparable en eficacia al tratamiento farmacológico del paciente con ERGE.
- Las posibles indicaciones de la cirugía son el fracaso de la medicación (recurrencias frecuentes, intolerancia al tratamiento farmacológico) y/o el deseo expreso del paciente.
- Es necesario personalizar la opción del tratamiento quirúrgico e informar al paciente de su existencia y de sus beneficios y riesgos. En general, el contexto, la experiencia del equipo quirúrgico y las preferencias del paciente ejercen un papel muy relevante.

6

Estrategias diagnósticas y terapéuticas

6.1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INICIAL DE LA ERGE (ALGORITMO 1)

- (1.1) Es importante valorar la intensidad, la frecuencia y la duración de los síntomas de reflujo, ya que muchas de las personas que consultan, sobre todo en atención primaria, tendrán síntomas leves u ocasionales (reflujo ocasional) y en ellos el manejo debe ser diferente al de los pacientes con síntomas más frecuentes y que inciden negativamente en la calidad de vida.
- (1.2) En los sujetos con reflujo ocasional que no incide en la calidad de vida y sin síntomas de alarma no existen datos concluyentes respecto a su manejo. Dada la benignidad de la clínica, el tratamiento a demanda (tomar la medicación únicamente cuando se presentan los síntomas de pirosis o regurgitación), con antiácidos y/o antisecretores, junto con las medidas higiénico-dietéticas, parece que puede ser suficiente en la mayoría de los casos. La decisión de usar antagonistas H_2 , IBP o antiácidos puede depender de la rapidez de acción del fármaco, la respuesta individual y el precio del producto.
- (1.3) En pacientes con ERGE (síntomas más frecuentes de dos veces por semana y/o con incidencia en la calidad de vida) pero sin síntomas de alarma, puede iniciarse un tratamiento empírico con IBP.
- (1.4) El tratamiento recomendable en un paciente con ERGE sin signos o síntomas de alarma, endoscopia negativa y/o esofagitis leve, es un IBP a dosis estándar durante 4 semanas.
- (1.5) En todo paciente con síntomas o signos de alarma (disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis, anemia y melenas) debe procederse a la realización de una endoscopia digestiva alta.

6.2. TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA ERGE (ALGORITMO 2)

- (2.1) Los estudios que comparan diferentes dosis de IBP y duración del tratamiento demuestran que con dosis más elevadas se consiguen mejores resultados. Por ello, ante la ausencia de respuesta o el alivio parcial, está justificado doblar la dosis y prolongar el tratamiento (8 semanas).
- (2.2) Parece razonable realizar un ensayo de retirada en los pacientes que respondan adecuadamente al tratamiento empírico inicial, ya que algunos no volverán a recaer nunca o muy de vez en cuando. De esta manera, podemos evitar un tratamiento prolongado innecesariamente.
- (2.3) Los pacientes con recaídas tras el ensayo de retirada o que han requerido doblar y completar dosis requerirán un tratamiento a largo plazo.

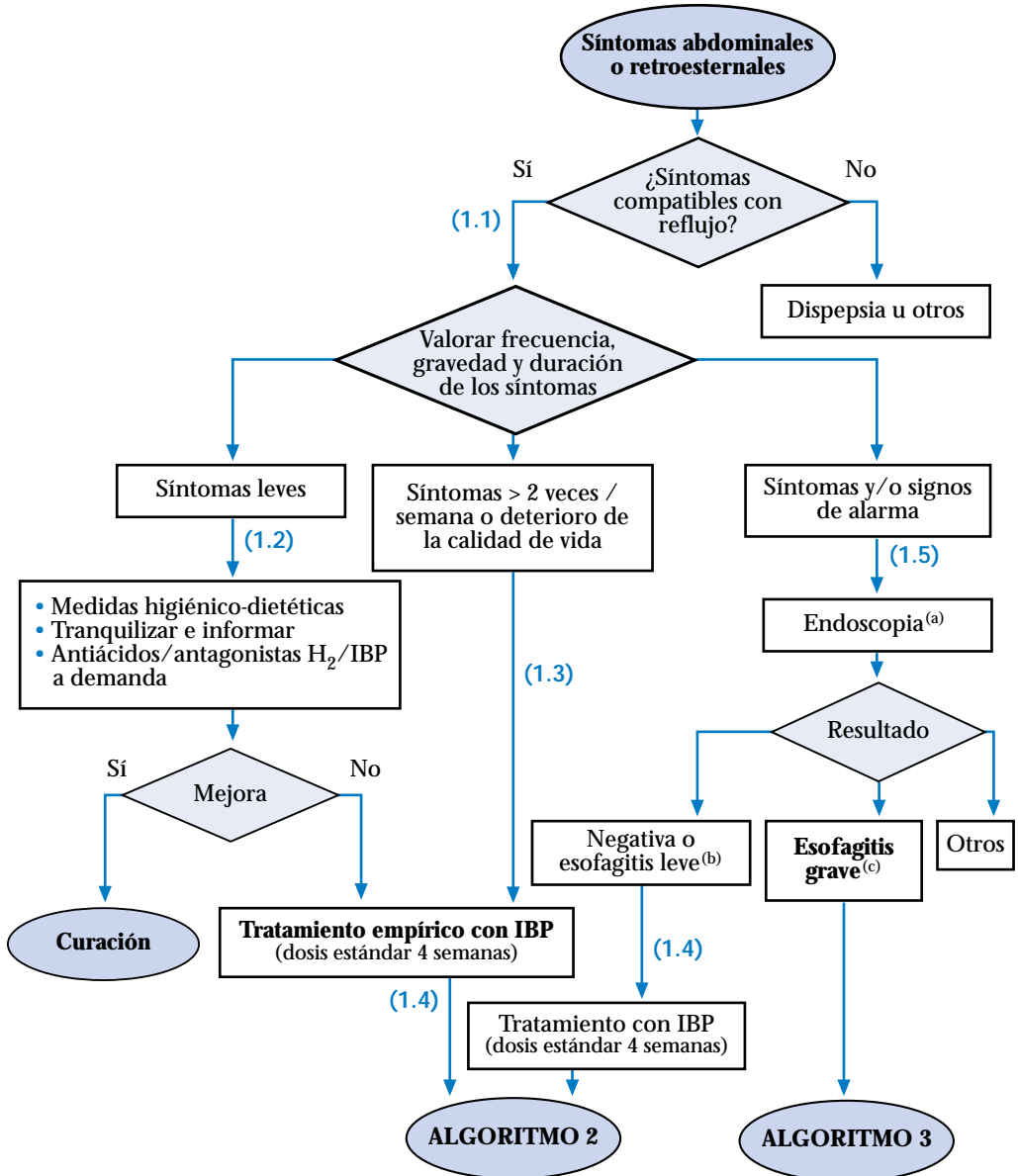
En estos casos debe buscarse un ajuste del tratamiento hasta encontrar la dosis mínima eficaz, lo que implica ir disminuyendo la dosis (*step-down*) y espaciando las tomas hasta que el paciente encuentre la posología más adecuada para controlar sus síntomas. Encontrar la dosis adecuada para cada paciente puede llevarnos algún tiempo, ya que no todos responderán a la misma pauta: algunos se controlarán con tratamiento a demanda de una o varias tomas en cada recurrencia, otros con tratamientos intermitentes, y otros con dosis mínima diaria.

- (2.4) Si hay un buen control de la sintomatología el seguimiento inicial (cada 6-12 meses) el paciente nos informará de su particular forma de encontrar la dosis y aquella pauta más efectiva, refiriéndonos sus necesidades de medicación. Debemos animarle y guiarle en este proceso. Si los síntomas se controlan adecuadamente, el médico puede confiar en que la esofagitis (si existía) habrá curado en la mayoría de las ocasiones, y que la endoscopia no es necesaria.
- (2.5) Si el paciente presenta mal control o necesita medicación continuada a dosis altas, debe plantearse la realización de una endoscopia y/o derivación al especialista.

6.3. TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS GRAVE (ALGORITMO 3)

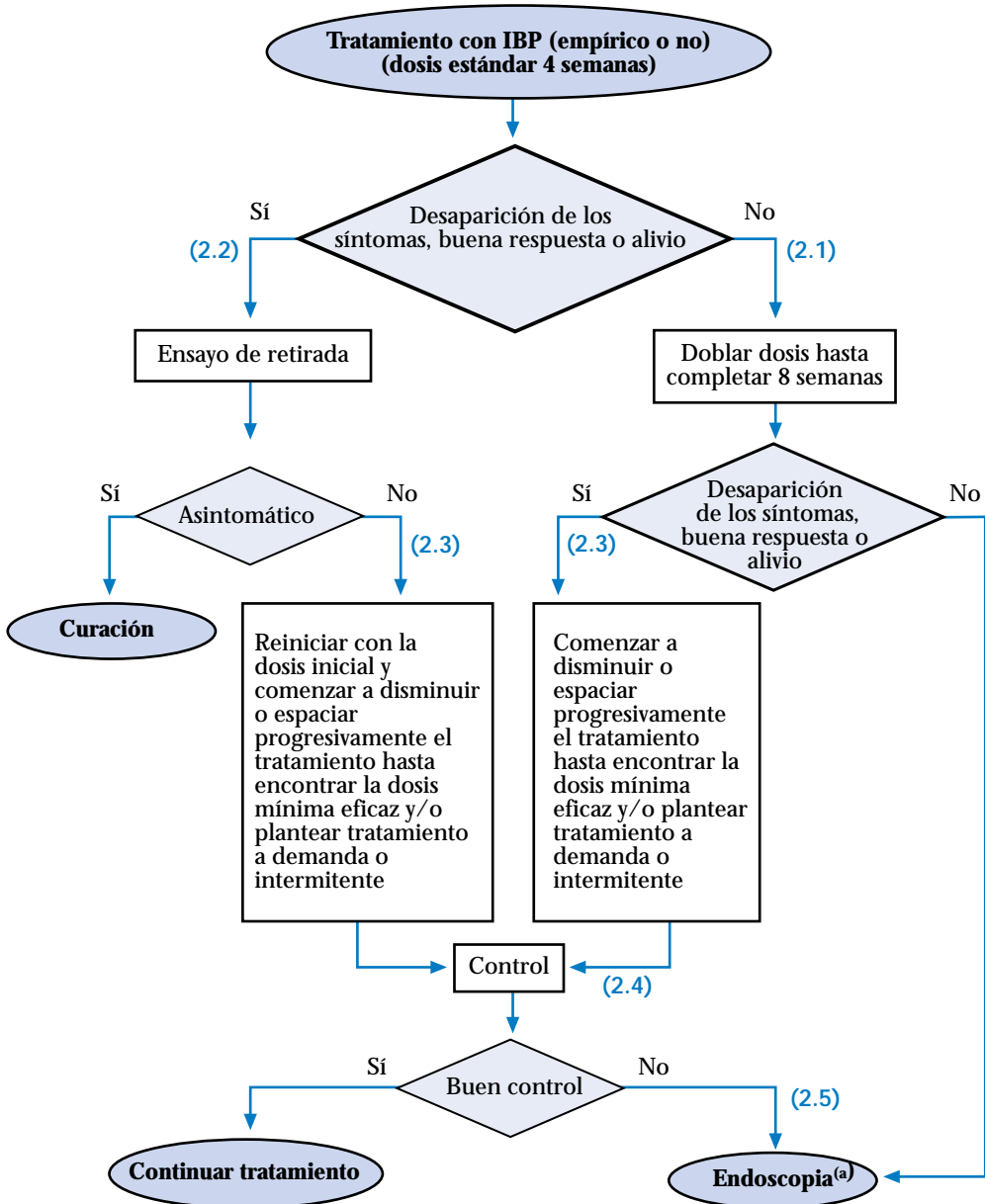
- (3.1) La esofagitis grave merece un apartado aparte, ya que requerirá un tratamiento durante 8 semanas y un seguimiento más estrecho. Puede ser aconsejable derivar al paciente al especialista si el médico de atención primaria tiene poca experiencia en este tipo de pacientes, y siempre que exista esófago de Barrett y estenosis.
- (3.2) Si el paciente nunca ha recibido medicación previa iniciaremos un tratamiento con IBP a dosis estándar durante 8 semanas.
- (3.3) Si el paciente ya estaba recibiendo tratamiento en el momento del diagnóstico endoscópico de esofagitis debe doblarse la dosis del IBP que estaba tomando y completar el tratamiento de 8 semanas.
- (3.4) Aunque los síntomas se controlen adecuadamente es necesario mantener el tratamiento a largo plazo.
- (3.5) La alternativa de la cirugía debe estar presente en este grupo de pacientes, una vez hayan completado la estrategia terapéutica inicial, y siempre teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Es importante conocer las experiencias y posibilidades de nuestro ámbito en relación con la cirugía antirreflujo. La variabilidad en los resultados de los diferentes hospitales puede ser muy importante.

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento inicial de la ERGE.



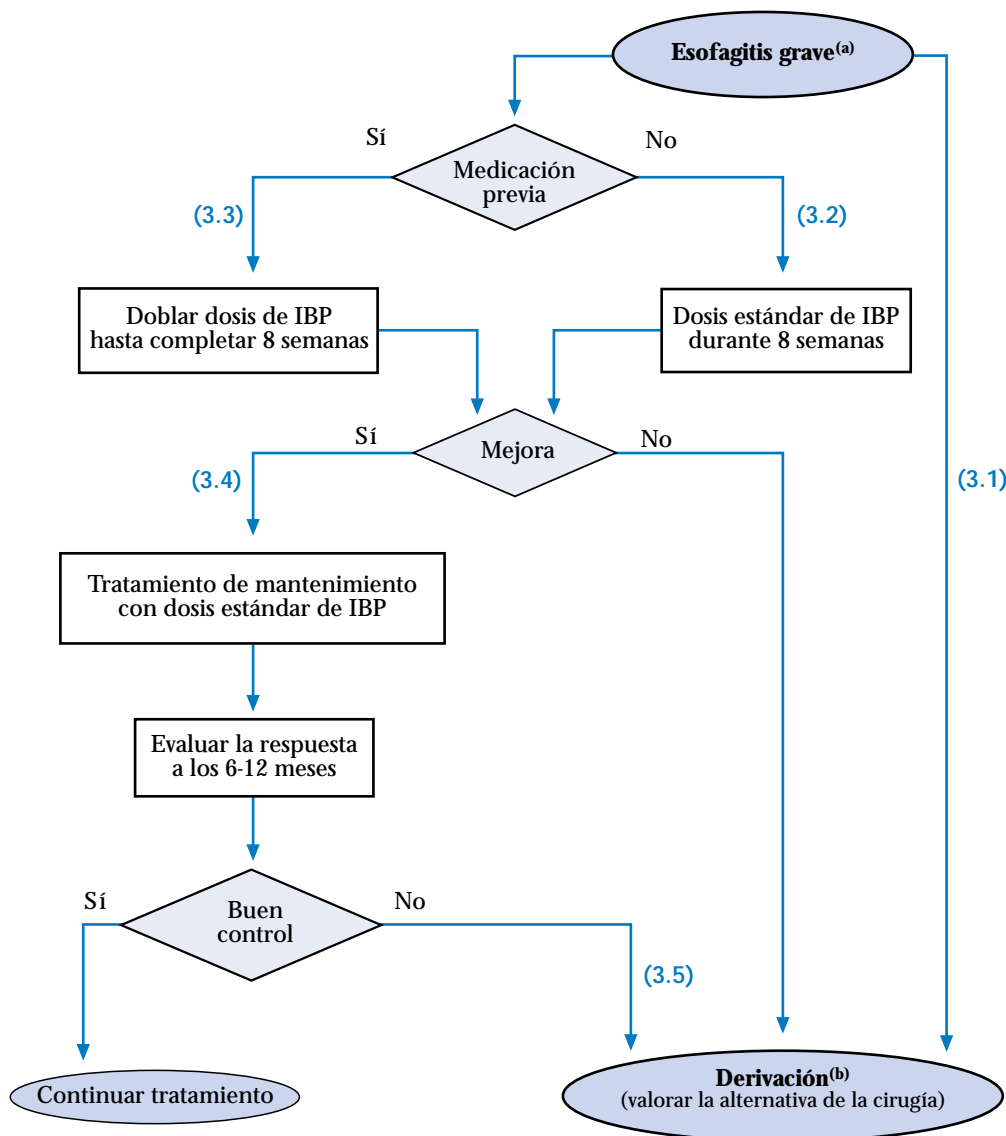
(a) Se practicará endoscopia o se derivará al especialista en aparato digestivo para su realización.
 (b) Esofagitis leve. Equivalente a los grados A-B de los Angeles o I-II de Savary-Miller.
 (c) Esofagitis grave. Equivalente a los grados C-D de los Angeles o III-IV de Savary-Miller.
 (1.1 a 1.5): véase apartado 6.1 del texto: "Diagnóstico y tratamiento inicial".

Algoritmo 2. Tratamiento empírico de la ERGE.



(a) Se practicará endoscopia o se derivará al especialista en aparato digestivo para su realización. (2.1 a 2.5): véase apartado 6.2 del texto: "Tratamiento empírico" de la ERGE.

Algoritmo 3. Tratamiento de la esofagitis grave.



(a) Esofagitis grave: equivalente a los grados C-D de los Ángeles o III-IV de Savary-Miller.

(b) El hallazgo de complicaciones de la ERGE tales como esófago de Barrett y estenosis requieren evaluación por parte de su especialista.

(3.1 a 3.5): véase apartado 6.3 del texto: "Tratamiento de la esofagitis grave".

Anexo 1.

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA BIBLIOGRAFÍA REALIZADA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Para la realización de la guía se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito, y se contó con una documentalista de apoyo independiente.

En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con ERGE y los términos de búsqueda correspondientes a *gastroesophageal reflux*, bien en texto libre (con la introducción, así mismo, de sinónimos y cuasisinónimos como GERD, GORD o *heartburn*, entre otros), bien identificando el correspondiente descriptor en función de la base de datos. En una segunda etapa, cuando los datos eran escasos o contradictorios, se recuperaron los ensayos clínicos aleatorizados, y para las intervenciones ligadas a la prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico se tuvieron en cuenta los estudios observacionales.

Las búsquedas se llevaron a cabo en Medline, Embase y Cochrane Library hasta marzo del 2001. Se aplicaron los filtros de búsqueda de guías de práctica clínica del Centre for Health Evidence de Canadá y el de revisiones sistemáticas del NHS Centre for Reviews and Dissemination del Reino Unido (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>). Se buscaron las direcciones de guías de práctica clínica en Internet (Anexo 7) y se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (Bandolier, ACP Journal Club, Clinical Evidence, etc.), en TRIP database y en SumSearch. La selección de artículos y materiales a incluir fue realizada por dos personas de manera independiente y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes artículos que aportaron los miembros del grupo revisor (artículos, comunicaciones, informes de congresos, etc.).

Las guías de práctica clínica que hemos utilizado han sido realizadas en diversos países: Canadá, Francia, Estados Unidos y son las siguientes:

- ERGE en atención primaria. Comparación y evaluación de las guías existentes y desarrollo de guías uniformes a nivel europeo¹¹⁸.
- Actualización de guías para el diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. Los parámetros prácticos del Comité del Colegio Americano de Gastroenterología²⁸. Esta guía fue publicada previamente en 1995¹¹⁹.
- Guías de Ontario sobre la enfermedad de la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico, publicada en junio del 2000²³.

Otras revisiones y conferencias de consenso sobre la ERGE en general que hemos revisado a la hora de realizar la guía han sido:

- Conferencia de Consenso de la ERGE en el adulto. Franco-Belga. París, Francia, 21 y 22 de enero de 1999¹²⁰.
- Segundo Consenso de Canadá en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: hacia los nuevos conceptos¹²¹.
- La revisión del reflujo gastroesofágico de Canadá. Conferencia de Consenso Ontario de junio de 1996¹²².
- La revisión del Genval Workshop Report con criterios de medicina basada en la evidencia, elaborada por el grupo de trabajo multidisciplinario reunido en Genval, Bélgica, en octubre de 1997⁷.
- El manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la práctica clínica¹²³.

En el apartado del tratamiento se han tenido en cuenta las siguientes revisiones: una revisión sistemática Cochrane (estudios incluidos hasta 1999)⁵¹, que presenta una revisión de la bibliografía del tratamiento a corto plazo de los síntomas de ERGE y el reflujo con endoscopia negativa. La revisión publicada en Bandolier en 1997¹³ y el metaanálisis de Chiba (estudios hasta 1996)⁵⁶, que revisan el tratamiento de la esofagitis a corto y a largo plazo. El metaanálisis de Chiba presenta deficiencias en su diseño al comparar grupos con diferentes características, pero da resultados globales para cada uno de los diferentes grupos de tratamiento. También se ha revisado la publicación Clinical Evidence⁵⁰.

Anexo 2.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Se establecen 5 niveles de evidencia (de 1 a 5) y 4 grados de recomendación (de A a D). El grado de *recomendación A*, el más alto, el cual es *imperativo y extremadamente recomendable*, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de *recomendación B*, entendiéndolo como una recomendación *favorable, pero no imperativa*, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de *recomendación C*, entendiéndolo como una recomendación *favorable pero de forma no conclusiva*, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. El grado de *recomendación D*, el cual *ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar*, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel.

Si a la hora de evaluar las evidencias existe la dificultad de aplicar los resultados a nuestro medio se pueden utilizar las “*extrapolaciones*”. Esta técnica supone siempre un descenso de nivel de evidencia, y se puede llevar a cabo cuando el estudio del cual surge la evidencia presenta diferencias clínicamente importantes, pero existe cierta plausibilidad biológica con respecto a nuestro escenario clínico.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|---|
| A | 1 a | Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 1 b | Ensayo clínico aleatorio individual (con intervalos de confianza estrechos) |
| | 1 c | Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 2 b | Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento) |
| | 2 c | Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos |
| | 3 a | Revisión sistemática de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 3 b | Estudios de caso-control individuales |
| C | 4 | Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita |

Estudios de historia natural y pronóstico

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|--|
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios cuyo diseño es de tipo cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en diferentes poblaciones |
| | 1 b | Estudio cuyo diseño es de tipo cohortes con > 80% de seguimiento, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en una única población |
| | 1 c | Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos) |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 2 b | Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en muestras separadas |
| | 2 c | Investigación de resultados en salud |
| C | 4 | Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita |

Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia de síntomas

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|---|
| A | 1 a | Revisión sistemática, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) de estudios prospectivos de cohortes |
| | 1 b | Estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento > 80% y con una duración adecuada para la posible aparición de diagnósticos alternativos |
| | 1 c | Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos) |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios de nivel 2 o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 2 b | Estudio de cohortes retrospectivo o de baja calidad (< 80% de seguimiento) |
| | 2 c | Estudios ecológicos |
| | 3 a | Revisión sistemática de estudios de nivel 3b o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 3 b | Estudio de cohortes con pacientes no consecutivos o con una población muy reducida |
| C | 4 | Series de casos o estándares de referencia no aplicados |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita |

Diagnóstico

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|---|
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica con estudios 1 b de diferentes centros clínicos |
| | 1 b | Estudios de cohortes que validen la calidad de un test específico, con unos buenos estándares de referencia (independientes del test) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) estudiados en un solo centro |
| | 1 c | Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 2 b | Estudios exploratorios que, por ejemplo, a través de una regresión logística, determinen qué factores son significativos con unos buenos estándares de referencia (independientes del test), algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) derivados o validados en muestras separadas o bases de datos |
| | 3 a | Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 3 b | Estudio con pacientes no consecutivos, sin estándares de referencia aplicados de manera consistente |
| C | 4 | Estudio de casos y controles de baja calidad o sin un estándar independiente |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita |

Análisis económico y análisis de decisiones

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|--|
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección |
| | 1 b | Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas de la evidencia, e inclusión de análisis de sensibilidad |
| | 1 c | Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores, pero más caras |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 2 b | Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas con evidencia limitada, estudios individuales, e inclusión de análisis de sensibilidad |
| | 2c | Investigación de resultados en salud |
| | 3 a | Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) |
| | 3 b | Análisis sin medidas de coste precisas, pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes |
| C | 4 | Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita |

Anexo 3.

DEFINICIONES DE ENTIDADES Y TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA ERGE

■ REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

El *reflujo gastroesofágico* se suele definir como el paso de contenido gástrico o intestinal a la luz del esófago en ausencia de náuseas, vómitos o eructos. El reflujo es un fenómeno fisiológico que sucede especialmente después de las comidas, durante un breve periodo de tiempo, y que suele deberse a las relajaciones espontáneas del esfínter esofágico inferior, normalmente sin consecuencias clínicas.

■ ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

La *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE) desafortunadamente no tiene una definición precisa^{7,123}. A propuesta del grupo de trabajo Genval⁷, el término **ERGE** se debería utilizar para englobar a todos los pacientes que están expuestos al riesgo de complicaciones físicas como consecuencia del reflujo gastroesofágico, o también a aquellos que experimentan un menoscabo de su salud o deterioro de su calidad de vida como consecuencia de los síntomas producidos por el reflujo, después de haber efectuado todas las exploraciones necesarias para confirmar la benignidad de sus síntomas

■ ESOFAGITIS POR REFLUJO

La *esofagitis por reflujo* es una consecuencia de la existencia de un reflujo gastroesofágico patológico que produce alteraciones inflamatorias macro o microscópicas de la mucosa esofágica. Su diagnóstico precisa de la realización de una endoscopia. La pérdida de sustancia y/o la discontinuidad de la mucosa esofágica indica la presencia de esofagitis, pero no así los llamados “cambios menores”, como son eritema, edema y/o friabilidad⁷.

■ DEFINICIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE LA ERGE

Pirosis

La *pirosis* se describe como la sensación de quemazón que surge del estómago o bajo tórax hacia el cuello. El término pirosis es interpretado de forma poco precisa por los pacientes⁷. Los pacientes cuando acuden a la consulta no utilizan el término de pirosis, sino el de ardor de estómago⁴. *Heartburn*, traducido del inglés, además de pirosis también significa acedia o acidificación de la comida en el estómago. La forma en que describen los pacientes dicho ardor de estómago con frecuencia es de dolor “quemante” o “urente” por detrás del esternón.

Regurgitación

La *regurgitación* se describe como el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico a la orofaringe y frecuentemente en la boca. Se distingue

del vómito por la ausencia de la náusea y por ser un proceso sin esfuerzo⁹.

■ DEFINICIONES SATÉLITES

Pirosis funcional

Aunque no todos los autores aceptan el término de *pirosis funcional*²³, en la Conferencia de Consenso Roma II²⁷ se definió la pirosis funcional como un episodio de quemazón retroesternal en ausencia de reflujo esofágico patológico, alteraciones motoras u otras causas. El término también se puede aplicar a aquellos pacientes cuyos síntomas están asociados al reflujo ácido demostrado durante la monitorización del pH ambulatorio, confirmando que la duración de la exposición al ácido es normal²⁷.

Hernia de hiato

Una hernia de hiato es la situación que ocurre cuando una parte del estómago se introduce en la cavidad del tórax a través del hiato del diafragma. En la mayoría de casos no da síntomas, pero puede manifestarse con molestias torácicas o propiciar síntomas de reflujo.

Dispepsia y dispepsia de tipo reflujo

En la primera reunión internacional de trabajo (Working Party 1988) se describió la dispepsia como dolor o malestar en el abdomen superior. En las Conferencias de Consenso Roma I y II²⁷ y en la propuesta de la American Gastroenterological Association de 1999, la dispepsia se define como: dolor o molestia situado en el abdomen superior, y no incluye la enfermedad por reflujo. En esta definición de dispepsia se excluyen los síntomas de pirosis y regurgitación, porque son los que indican ERGE.

Esta definición de dispepsia no es aceptada por todos. El CanDys Working Group⁴, de Canadá, define la dispepsia como un complejo síntoma de dolor y disconfort originado en el tracto gastrointestinal superior y que incluye los siguientes síntomas: pirosis, regurgitación ácida, eructos y vómitos excesivos, flatulencia abdominal, náusea, sensación de digestión lenta o pesada y saciedad precoz. Los miembros del CanDys Working Group justifican su definición para ser prácticos y reflejar la realidad de la atención primaria.

Anexo 4.

CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA DE LA ESOFAGITIS

Clasificación endoscópica de la esofagitis de Savary-Miller

| | |
|-----------|--|
| Grado I | Lesión única, erosiva o exudativa, oval o lineal, limitada a un solo pliegue longitudinal |
| Grado II | Lesión no circular, con erosiones o exudados múltiples, limitada a más de un pliegue longitudinal, con o sin confluencia |
| Grado III | Lesión circular erosiva o exudativa |
| Grado IV | Lesiones crónicas: úlceras, estenosis o esófago corto, aislado o asociado a lesiones de grado I-III |
| Grado V | Epitelio de Barret, aislado o asociado a lesiones de grado I-IV |

Fuente: Savary, 1978¹⁴.

Clasificación endoscópica de la esofagitis de Los Angeles

| | |
|---------|---|
| Grado A | Una (o más) lesiones de la mucosa, inferiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa |
| Grado B | Una (o más) lesiones de la mucosa, superiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa |
| Grado C | Una (o más) lesiones de la mucosa, que se continúan entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa, pero los cuales se limitan a menos del 75% de la circunferencia |
| Grado D | Una (o más) lesiones de la mucosa, que se limitan al menos al 75% de la circunferencia |

Fuente: Lundell, 1999³⁰.

Anexo 5.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

- Estudios descriptivos para conocer la prevalencia de la ERGE en nuestro medio.
- La influencia de factores psicológicos en la ERGE.
- La validez de los síntomas como herramienta diagnóstica en atención primaria.
- Estudios descriptivos para conocer la actual utilización de las diferentes pruebas diagnósticas tanto en el ámbito de atención primaria como entre los especialistas del aparato digestivo.
- Utilidad y validez del tratamiento a demanda y el tratamiento de intensidad escalonado (*step-down*) en población general y en atención primaria.
- Estudios de ámbito local para conocer la eficacia del tratamiento quirúrgico.
- La intervención psicológica en el tratamiento del paciente con ERGE.
- La influencia de los estilos de vida en la patogenia de la ERGE y el papel de las medidas higiénico-dietéticas en su tratamiento.
- El papel de los procinéticos, tras la retirada de la cisaprida, en el tratamiento de la ERGE.
- Estudiar la seguridad y efectos adversos para los distintos fármacos a largo plazo.
- Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en nuestro medio y también su efectividad.
- Estudios de coste-eficacia en nuestro medio para los distintos tratamientos y el manejo de la ERGE.
- El actual proceso diagnóstico de la ERGE: ¿cómo se diagnostica y se trata la ERGE en nuestro medio?

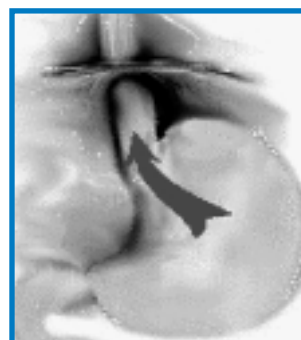
Anexo 6.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES. PUNTOS CLAVE Y HOJA INFORMATIVA

■ ¿QUÉ SIGNIFICA TENER REFLUJO?

Normalmente los alimentos una vez masticados pasan de la boca al esófago y llegan al estómago, donde se mezclan con el jugo gástrico ácido para su digestión. El esófago y el estómago están separados por un esfínter, o válvula (figura 1), que impide que los alimentos, junto con los ácidos del estómago, regresen de nuevo al esófago. A diferencia del estómago, el esófago no está preparado para resistir los efectos del ácido.

El reflujo ácido ocurre cuando el contenido del estómago pasa, volviendo de forma anómala hacia el esófago, o incluso hasta la boca (reflujo gastroesofágico). El contenido es un líquido muy ácido y al pasar al esófago lo irrita, provocando sensación de ardor y pudiendo llegar a producir con el tiempo una inflamación e incluso una pequeña herida en la pared del esófago.



Reflujo. Detalle del paso del ácido del estómago al esófago.

■ ¿A QUÉ ES DEBIDO EL REFLUJO?

Las causas no son del todo conocidas, pero parece ser debido a que el esfínter que separa el esófago del estómago no cierra correctamente y deja que el contenido ácido del estómago pase al esófago. El reflujo es bastante frecuente en la población general, y sobre todo ocurre en los bebés (porque el esfínter no está del todo desarrollado) y en los adultos, porque con los años el esfínter deja de funcionar y no cierra correctamente.

■ ¿CÓMO SABER SI TENGO REFLUJO?

El síntoma más frecuente del reflujo es el ardor o quemazón en la boca del estómago, o en la parte más baja del pecho, que sube por detrás de la parte central del pecho llegando en ocasiones hasta la boca. Otro síntoma muy frecuente es la presencia repentina de alimentos en la boca sin acompañarse de náuseas ni vómitos (regurgitación). También puede notarse cierta sensación de acidez en la boca.

Estos síntomas en algunas personas ocurren más frecuentemente cuando se acuestan, y sobre todo después de las comidas, tras las comidas copiosas, al comer ciertos alimentos o al tomar bebidas alcohólicas.

Los síntomas pueden presentarse de manera diferente en cada persona. Fijarse y apuntar qué situaciones o qué alimentos y bebidas le producen esta sensación de reflujo o acidez con más frecuencia puede ser muy útil. Detectar estas situaciones y comentarlas con su médico facilita el intentar cambiarlas y probablemente conseguir una mejoría.

■ ¿QUÉ POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO TENGO?

Su médico, una vez le haya entrevistado, le indicará si es necesario realizar alguna prueba y qué tratamiento es el más adecuado para usted. Ello dependerá en gran medida de la gravedad de sus síntomas: si sus síntomas son leves probablemente no requerirá tratamiento con medicamentos, y mejorará, simplemente introduciendo algunos cambios en su dieta y sus hábitos de vida.

Para tratar la enfermedad por reflujo existen varios tipos de medicamentos. El objetivo del tratamiento es conseguir que el estómago produzca menos cantidad de ácido, y que cuando el contenido del estómago pase hacia el esófago la irritación sea menor o desaparezca.

Los antiácidos, muy populares y que se pueden comprar sin receta médica, no son generalmente los más adecuados para el tratamiento de esta enfermedad. Los antiácidos son fármacos que neutralizan el ácido evitando que actúe sobre la pared del esófago y estómago, y en general están indicados únicamente en las formas más leves.

La enfermedad por reflujo suele mejorar, pero habitualmente después de un tiempo sin síntomas puede volver a aparecer. En casos muy recurrentes, o que no mejoran con medicación, algunas personas pueden beneficiarse de una intervención quirúrgica. En

la actualidad puede realizarse mediante pequeñas incisiones en el abdomen (laparoscopia) disminuyendo el tamaño de las cicatrices. Esta operación refuerza el esfínter con un pliegue del estómago y consigue frecuentemente que éste vuelva a cerrar correctamente.

■ **ME HAN DICHO QUE TENDRÁN QUE HACERME UNA ENDOSCOPIA**

No se preocupe antes de tiempo, esta prueba no es tan mala como la pintan. En total dura menos de diez minutos, y aunque puede provocar náuseas y arcadas, la mayoría de la gente la tolera bastante bien. No obstante, si lo desea se pueden evitar estos síntomas mediante la administración de un sedante durante la realización de la prueba. La prueba consiste en introducir a través de la boca un tubo flexible para ver por vídeo el esófago y el estómago. La endoscopia se realiza inicialmente sólo en ciertos casos, si las molestias son muy importantes, o en personas que no mejoran a pesar del tratamiento adecuado con medicamentos.

■ **¿PUEDO HACER ALGO PARA MEJORAR LAS MOLESTIAS DEL REFLUJO?**

Siga los consejos de su médico y observe y comente las situaciones que le provocan un empeoramiento o que le desencadenan el reflujo. Lleve una vida lo más sana posible y practique ejercicio regularmente.

No se automedique y consulte si nota un empeoramiento, un cambio en los síntomas habituales, o si no mejora con el tratamiento prescrito.

■ **¿ESTA ENFERMEDAD PUEDE LLEGAR A EMPEORAR O SER MUY GRAVE?**

El reflujo no es una enfermedad grave, y en la mayoría de los casos suele mejorar por sí sola, incluso sin medicación. No obstante, puede aparecer de nuevo, y a menudo es necesario tratarla varias veces a lo largo de la vida. En cualquier caso, sepa que existen tratamientos muy efectivos.

Anexo 7.

DIRECCIONES DE INTERÉS EN INTERNET

■ PARA LA ELABORACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**
<http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm>
- **Canadian Medical Association. CMA Infobase**
<http://www.cma.ca/cpgs/>
- **New Zealand Guidelines**
<http://www.nzgg.org.nz/>

■ GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMEDAD POR REFLUJO

GASTROESOFÁGICO (ERGE) Y TEMAS RELACIONADOS:

- **Canadian Medical Association. CMA Infobase**
<http://www.cma.ca/cpgs/>
- **Primary Care-Clinical Practice Guidelines**
<http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/>
- **National Guideline Clearinghouse.** Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), American Medical Association y American Association of Health Plans
<http://www.guidelines.gov/index.asp>
- **Ontario Programme for optimal therapeutic**
<http://www.opot.org/guidelines.htm>

■ DIRECCIONES PARA PACIENTES:

- **Asociación Española de Gastroenterología (atención al paciente)**
http://www.aegastro.es/Info_Paciente/ERGE.htm
- **The Cochrane Consumer Network's site**
<http://www.cochraneconsumer.com/>
- **American College of Gastroenterology**
<http://www.acg.gi.org/acg-dev/patientinfo/gerd/word.html>
- **WebMDhealth**
<http://my.webmd.com/>
- **Patient Education (Oregon Health & Science University)**
<http://www.ohsu.edu/library/patiented>
- **MEDLINEplus health Information**
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

■ DIRECCIONES PARA PROFESIONALES DE LA SALUD:

- **Abstracts de Revisones Cochrane**
<http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html>
- **NHS Centre for Reviews and Dissemination University of York**
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>
- **Pubmed**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

- **Bandolier** NHS del Reino Unido en la región de Anglia-Oxford
<http://www.jr2.ox.ac.uk:80/Bandolier>
- **Bandolera (versión española de Bandolier)**
<http://infodoctor.org/bandolera>
- **Clinical Evidence.** BMJ Publishing Group y el American College of Physicians
<http://www.evidence.org/>

Anexo 8.

ACRÓNIMOS

AGREE: Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe.

AINE: antiinflamatorio no esteroide.

AP: atención primaria.

GPC: guía de práctica clínica.

DIGEST: Domestic International Gastroenterology Surveillance Study.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Embase: base de datos bibliográfica de Excerpta Médica que cubre la literatura internacional, sobre todo de ámbito europeo, en el campo de la medicina y farmacología.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EEl: esfínter esofágico inferior.

GERD: Gastro Esophageal Reflux Disease.

GORD: Gastro Oesophageal Reflux Disease.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

IC: intervalo de confianza.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Medline: base de datos bibliográfica de la National Library of Medicine que contiene la información del Index Medicus.

ORL: otorrinolaringológico.

NHS: National Health System (Sistema Nacional de Salud).

RGE: reflujo gastroesofágico.

RR: riesgo relativo.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Referencias bibliográficas

1. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (1): 73-81.
2. Locke GR, Talley NJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112 (5): 1.448-1.456.
3. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Supl.): 20-28.
4. Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian Dyspepsia Working Group. *CMAJ* 2000; 162 (Supl. 12): S3-S23.
5. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Supl.): 48-54.
6. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998; 104 (3): 252-258.
7. 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): S1-S16.
8. Nandurkar S, Talley NJ. Epidemiology and natural history of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14 (5): 743-757.
9. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (4): 809-830.
10. Van Herwaarden MA, Smout AJ. Diagnosis of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (5): 759-774.
11. Flynn CA. The evaluation and treatment of adults with gastroesophageal reflux disease. *J Fam Pract* 2001; 50 (1): 57-63.
12. Heading RC. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Supl.): 3-8.
13. Anónimo. Systematic review of PPI and H2A in GORD. *Bandolier*, 1997. <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/bandopubs/gordf/gord.html>
14. Savary M, Miller G. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Suiza: Verlag Gassman, 1978; 135-142.
15. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (10): 2.692-2.697.
16. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Supl. 1): 24-29.
17. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (1): 11-19.
18. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastroesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47 (1): 26-29.
19. Vigneri S, Termini R, Savarino V, Pace F. Review article: is *Helicobacter pylori* status relevant in the management of GORD?. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Supl. 3): 31-42.
20. Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: coincidence or association. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (5): 731-741.
21. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (5): 681-699.
22. Weinberg DS, Kadish SL. The diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 1996; 80 (2): 411-429.
23. Ontario Programme for optimal therapeutic. Ontario Guideline for peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux. June, 2000. <http://www.opot.org/guidelines/pudgr.pdf>
24. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.

25. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298: 30-32.
26. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assesment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (10): 1.023-1.029.
27. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Kock KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Supl. 2): II37-II42.
28. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease The Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6): 1.434-1.442.
29. American Society For Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of GERD: guidelines for clinical application. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49 (6): 834-883.
30. Lundell LR, Dent J, Bennett J, 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): 172-180.
31. Johnsson F, Weywadt L, Sonhaug JN, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (1): 15-20.
32. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155 (16): 1.808-1.812.
33. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (11): 3.131-3.138.
34. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (4): 979-983.
35. Kahrilas PJ. Strategies for medical management of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (5): 775-791.
36. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M, Wo J, Katz E. The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antirefluxsurgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (1): 35-38.
37. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110 (6): 1.982-1.996.
38. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF et al. Barrett's esophagus: a prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92 (1): 118-124.
39. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119 (2): 333-338.
40. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315 (6): 362-371.
41. Sampliner RE. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: is there progress in the face of increasing cancer incidence? *Ann Intern Med* 1999; 130 (1): 67-69.
42. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 825-831.
43. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995; 274 (6): 474-477.
44. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265 (10): 1.287-1.289.
45. Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14 (4): 507-514.
46. Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (6): 559-563.
47. Chatfield S. Comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 1999; 15 (3): 152-159.

48. Saco LS, Orlando RC, Levinson SL, Bozymski EM, Jones JD, Frakes JT. Double-blind controlled trial of betanecol and antacid versus placebo and antacid in the treatment of erosive esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 1.369-1.373.
49. Earnest D, Robinson M, Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Jaffe P, Silver MT et al. Managing heartburn at the "base" of the GERD "iceberg": effervescent ranitidine 150 mg b.d. provides faster and better heartburn relief than antacids. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (7): 911-918.
50. Clinical Evidence, 2001. Issue 5: <http://www.clinicalevidence.org>
51. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
52. Pappa KA, Williams BO, Payne JE, Buaron KS, Mussari KL, Ciociola AA. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of non-prescription ranitidine 75 mg in the prevention of meal-induced heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (4): 67-73.
53. Pappa KA, Buaron K, Payne JE, Sirgo MA, Giefer EE. An evaluation of increasing doses of ranitidine for treatment of heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (4): 475-481.
54. Pappa KA, Gooch WM, Buaron K, Payne JE, Giefer EE, Sirgo MA et al. Low-dose ranitidine for the relief of heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (4): 459-465.
55. Hallerback B, Glise H, Johansson B, Rosseland AR, Hulten S, Carling L et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms - Clinical findings and effect of ranitidine treatment. *Eur J Surg* 1998; 583 (Supl.): 6-13.
56. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112 (6): 1.798-1.810.
57. Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High -versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (1): 92-97.
58. Richter JE, Kovacs TO, Greski-Rose PA, Huang B, Fisher R. Lansoprazole in the treatment of heartburn in patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (6): 795-804.
59. Richter JE, Peura D, Benjamin SB, Joelsson B, Whipple J. Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. *Arch Intern Med* 2000; 160 (12): 1.810-1.816.
60. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA 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): 907-914.
61. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H, Lind T, Moum B, Bang C et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptoms control in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 347-354.
62. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, Ponce J, Hosie J et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999; 318 (7.182): 502-507.
63. Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoconomics* 1999; 16 (5 Pt 1): 483-497.
64. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (2): 395-407.
65. Talley NJ, Venables TL, Green JRB, Armstrong D, O'Kane K, Giaffer M et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is effective in long-term management of endoscopy negative GORD. A placebo-controlled trial of "on-demand" therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: A658.
66. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 mg once daily, omeprazole 20 mg once daily or ranitidine 150 mg twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms gastroesophageal reflux in general public. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (10): 965-973.

67. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (10): 974-979.
68. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J 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): 119-124.
69. Jones R, Crouch SL. Low-dose lansoprazole provides greater relief of heartburn and epigastric pain than low-dose omeprazole in patients with acid-related dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (3): 413-419.
70. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11): 3.071-3.080.
71. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999; 319 (7.209): 550-553.
72. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Jennings DE, Greski Rose PA. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (2): 238-243.
73. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (1): 49-57.
74. Vcev A, Stimac D, Vceva A, Takac B, Ivandic A, Pezerovic D et al. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1999; 53 (2): 79-82.
75. Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (5): 757-763.
76. Mulder CJ, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (11): 1.101-1.106.
77. Kahrilas P, Falk G, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10): 1.249-1.258.
78. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 656-665.
79. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy- a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (12): 1.595-1.603.
80. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C, Bjaaland T, Finnegan V, Humphries TJ. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (5): 845-853.
81. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (1): 27-34.
82. Vivian E, Morreale A, Boyce E, Lowry K, Ereso O, Hlavin P. Efficacy and cost effectiveness of lansoprazole versus omeprazole in maintenance treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Managed Care* 1999; 5: 881-886.
83. Bardhan KD, Cherian P, Vaishnavi A, Jones RB, Thompson M, Morris P et al. Erosive oesophagitis: Outcome of repeated long term maintenance treatment with low dose omeprazole 10 mg or placebo. *Gut* 1998 (4): 43: 458-464.

84. Bate CM, Booth SN, Crowe JP, Mountford RA, Keeling PW, Hepworth-Jones B et al. Omeprazole 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis. Solo Investigator Group. *Gut* 1995; 36 (4): 492-498.
85. Festen HP, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short and long-term treatment. The Dutch Reflux Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 931-936.
86. Birbara C, Breiter J, Perdomo C, Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (8): 889-897.
87. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11): 3.081-3.088.
88. Sontag SJ, Kogut DG, Fleischmann R, Campbell DR, Richter J, Haber M. Lansoprazole prevents recurrence of erosive reflux esophagitis previously resistant to H2-RA therapy. The Lansoprazole Maintenance Study Group. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (9): 1.758-1.765.
89. Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. *Ann Intern Med* 1996; 124 (10): 859-867.
90. Plein K, Hotz J, Wurzer H, Fumagalli I, Luhmann R, Schneider A. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (4): 425-432.
91. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, Geldof H, Fischer R, Maier C et al. Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (11): 1.481-1.491.
92. Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (3): 541-546.
93. Maton PN, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease—a prospective, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (6): 19-26.
94. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000; 160 (12): 1.803-1.809.
95. Kaplan-Machlis B, Spiegler GE, Zodet MW, Revicki DA. Effectiveness and costs of omeprazole vs ranitidine for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in primary care clinics in West Virginia. *Arch Fam Med* 2000; 9 (7): 624-630.
96. Van Zyl JH, de K Grundling H, van Rensburg CJ, Retief FJ, O'Keefe SJ, Theron I et al. Efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole versus 300 mg ranitidine in patients with mild reflux-oesophagitis: a randomized, double-blind, parallel, and multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (2): 197-202.
97. Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8): 1.894-1.899.
98. Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (12): 1.611-1.620.
99. Sontag SJ, Kogut DG, Fleischmann R, Campbell DR, Richter J, Robinson M et al. Lansoprazole heals erosive reflux esophagitis resistant to histamine H2-receptor antagonist therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (3): 429-437.
100. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333 (17): 1.106-1.110.
101. Richter JE, Sabesin SM, Kogut DG, Kerr RM, Wruble LD, Collen MJ. Omeprazole versus ranitidine or ranitidine/metoclopramide in poorly responsive symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (9): 1.766-1.772.
102. McCallum RW, Fink SM, Winnan GR, Avella J, Callachan C. Metoclopramide in gastroesophageal reflux disease: rationale for its use and results of a double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1984; 79 (3): 165-172.

103. Josefson D. FDA warns about heartburn drug. *BMJ* 1998; 317 (7.151): 101.
104. Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication. Effective long-term control of pathologic reflux. *Arch Surg* 1985; 120 (6): 663-668.
105. Demeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986; 204 (1): 9-20.
106. Martinez de Haro LF, Ortiz A, Parrilla P, Garcia Marcilla JA, Aguayo JL, Morales G. Long-term results of Nissen fundoplication in reflux esophagitis without strictures. Clinical, endoscopic, and pH-metric evaluation *Dig Dis Sci* 1992; 37 (4): 523-527.
107. Grande L, Toledo-Pimentel V, Manterola C, Lacima G, Ros E, Garcia-Valdecasas JC et al. Value of Nissen fundoplication in patients with gastro-oesophageal reflux judged by long-term symptom control. *Br J Surg* 1994; 81 (4): 548-550.
108. Juan M, Ponce J, Garrigues V, Lopez R, Mir J, Berenguer J. Long-term efficacy of 180° anterior fundoplication for severe gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 215-219.
109. Franzen T, Bostrom J, Tibbling Grahn L, Johansson K. Prospective study of symptoms and gastro-oesophageal reflux 10 years after posterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999; 86 (7): 956-960.
110. Katzka DA. Digestive system disorders: gastroesophageal reflux disease. *West J Med* 2000; 173 (1): 48-53.
111. Nilsson G, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication: blind evaluation of recovery and discharge period. *Br J Surg* 2000; 87 (7): 873-878.
112. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Bringman S, Ramel S, Sorasto A, Hulkko A. Comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication 2 years after operation. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2000; 14 (11): 1.019-1.023.
113. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Lamm M et al. Long-term management of gastrooesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (8): 879-887.
114. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192 (2): 172-179.
115. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (18): 2.331-2.338.
116. Kahrilas PJ. Surgical therapy for reflux disease. *JAMA*. 2001; 285 (18): 2.376-2.378.
117. Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5,502 operations. *Br J Surg* 1999; 86 (12): 1.573-1.577.
118. Kroes RM, Numans ME, Jones RH, deWit NJ, Verheij TJM. GERD in primary care. Comparison and development of European guidelines on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gen Pract* 1999; 5: 88-97.
119. DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Arch Intern Med* 1995; 155 (20): 2.165-2.173.
120. French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-oesophageal Reflux Disease. Diagnosis and treatment report of a meeting held in Paris, France on 21-22 January 1999. The jury of the consensus conference. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (1): 129-137.
121. Thomson AB, Chiba N, Armstrong D, Tougas G, Hunt RH. The second Canadian gastroesophageal reflux disease consensus: moving forward to new concepts. *Can J Gastroenterol* 1998; 12 (8): 551-556.
122. Beck IT, Champion MC, Lemire S, Thomson AB, Anvari M, Armstrong D et al. The 1996 Canadian outlook on gastroesophageal reflux disease. Consensus Conference. Ottawa, Ontario, June 1996. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (Supl. B): 1B-112B.
123. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001; 322: 344-347.