

## SUMARIO

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico: tratamiento.
  - Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia.
  - Nuevos principios activos.
  - Informaciones de interés:
    - Regulación de las técnicas de terapia respiratoria a domicilio, como prestación sanitaria en el S.N.S.
    - Nuevas indicaciones.
- 1<sup>er</sup> semestre 1999.

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico: tratamiento

Suárez Parga JM<sup>1</sup>  
Erdozaín Sosa JC<sup>2</sup>  
Comas Redondo C<sup>3</sup>  
Villanueva Pavón R<sup>3</sup>

## RESUMEN

■ La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) representa un grave problema sanitario debido a su alta prevalencia y a la necesidad de terapia de mantenimiento en la mayoría de los pacientes. La inhibición de la secreción ácida gástrica es la terapia de elección y sólo en pacientes con ERGE sin esofagitis, o con un grado de esofagitis leve, se podrá intentar la terapia con consejos dietéticos y medicamentos «no antisecretores». Los inhibidores de la bomba de protones se han mostrado superiores a los antagonistas H<sub>2</sub> en la curación y prevención de la esofagitis, en el alivio sintomático y en la disminución de las complicaciones secundarias de la ERGE. Las preguntas a responder en un futuro próximo son:

- ¿Hasta cuándo es segura la inhibición ácida gástrica?, puesto que los seguimientos actuales tienen una duración de 10-12 años.
- ¿Podrá soportar nuestro sistema sanitario el coste de la enfermedad? Estudios coste-eficacia realizados por otros sistemas sanitarios se muestran a favor del tratamiento quirúrgico.

Consideramos, por tanto, que la cirugía volverá a ser el tratamiento de elección en muchos de estos pacientes en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE: Omeprazol. Esofagitis. Antagonistas H<sub>2</sub>.

Inf Ter Sist Nac Salud 1999; 23: 97-103

## DEFINICION, EPIDEMIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso del contenido gástrico al esófago. El RGE es un proceso fisiológico que se da en individuos sanos, particularmente en el periodo postprandial (1). La enfer-

## ABSTRACT

■ The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a serious health problem due to high prevalence and need of maintenance therapy. Gastric acid secretion inhibition is the elective therapy and only in patients with GERD without esophagitis, or with slight grade of esophagitis, could try therapy with dietetic recommendations and «no antisecretors» drugs. Proton pump inhibitors have showed more efficacy than H<sub>2</sub>-antagonists in esophagitis prevention and healing, in symptoms improvement and in decrease complications of GERD. The asks to answer in an early future are:

- How much time is sure gastric acid secretion inhibition? Actually, follow-ups only have 10-12 years.
- Could support our health system disease cost? Cost-efficacy study from another health system are in favour of surgery.

Therefore, we believe that surgery will turn to be elective treatment in many of these patients in our country.

KEY WORDS: Omeprazole. Esophagitis. H<sub>2</sub>-antagonists.

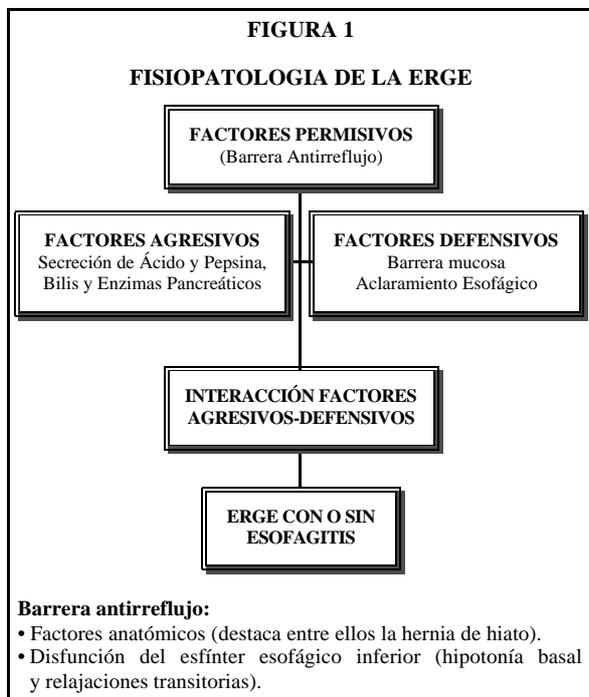
medad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el paso del contenido gástrico al esófago capaz de producir síntomas y/o alteraciones inflamatorias del esófago.

Se calcula que aproximadamente el 40 % de la población general presenta o ha presentado síntomas cli-

<sup>1</sup> Jefe de Sección. <sup>2</sup> Médico Adjunto. <sup>3</sup> Médico Residente. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario «La Paz». Madrid

nicos de ERGE (1-3). Un 5 % de los casos presentan episodios diarios de pirosis y un 35-45 % al menos una vez al mes. La lesión esofágica (esofagitis) se presenta en el 40-60 % de los pacientes con ERGE y en el 1-2 % de los sujetos sometidos a endoscopia por cualquier causa (1-3).

El RGE es un proceso en el que intervienen múltiples factores, cuyo papel patogénico puede variar en los diferentes pacientes y en un mismo enfermo durante la evolución de la enfermedad, lo que explica la variabilidad de los síntomas y de su frecuencia e intensidad durante el seguimiento clínico. En la Figura 1 se explica el mecanismo fisiopatológico del RGE (2,4).



## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la ERGE el diagnóstico y tratamiento están relacionados, puesto que se considera criterio diagnóstico de ERGE la respuesta a la terapia antisecretora. En la actualidad la ERGE esta siendo diagnosticada y tratada por el médico de familia. En una encuesta reciente realizada por la Sociedad Española de Patología Digestiva a los médicos de familia, solo se remitían al gastroenterólogo el 40 % de los pacientes con ERGE con esofagitis y el 30-35 % de los casos de ERGE sin esofagitis. En una segunda encuesta realizada a 200 médicos de familia en Barcelona, el 78 % de los encuestados respondía que solo remitían el paciente al especialista si no obtenían respuesta terapéutica (5).

Un diagnóstico y una terapia incorrectos de la ERGE en la fase aguda o crónica puede cambiar la historia natural de la misma y condiciona la aparición de complicaciones graves (estenosis, úlcera, Barrett). El médico de familia debe conocer las indicaciones terapéuticas para evitar el desarrollo de complicaciones en una enfermedad que, bien tratada, tendrá un curso clínico benigno.

### • DIAGNÓSTICO

En la valoración inicial de un paciente con síntomas clásicos de ERGE (paciente que refiere pirosis o sensación de ardor retroesternal y/o otros síntomas asociados, como eructos, regurgitación, hipersalivación, ...) se pondrá un tratamiento de prueba, no precisando realizar estudios diagnósticos complementarios, excepto si se presentan síntomas de "alarma" (clínica de reciente comienzo en paciente mayor de 45 años, disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hemorragia digestiva alta, ...) (3,6).

Las situaciones que deben ser investigadas con exploraciones complementarias son las siguientes:

1. Pacientes que no responden al tratamiento médico inicial.
2. Pacientes con síntomas atípicos de una posible ERGE (dolor torácico, faringitis, clínica respiratoria, ...)
3. Pacientes con síntomas de "alarma".
4. Pacientes en los que se considere una actitud quirúrgica.

— *¿Qué exploración complementaria se realizará?* En la práctica médica se comienza con estudios que valoran el daño mucoso esofágico. La técnica de primera elección es la endoscopia digestiva alta, que nos permitirá conocer la presencia de esofagitis y establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de esofagitis (infecciosa, cáustica, ...) o con otras patologías digestivas que cursan clínicamente como ERGE (úlceras gastroduodenales, neoplasias, ...). El estudio baritado sólo detectará la esofagitis severa (úlceras y estenosis) y no permite, como lo hace la endoscopia, observar cambios inflamatorios mucosos leves o la presencia de un esófago de Barrett no complicado. Sin embargo, no todos los pacientes con ERGE presentarán lesión endoscópica, puesto que en el 62 % de los casos la exploración será normal (3).

— *¿Cuándo debe continuarse con otros estudios diagnósticos (pHmetría y manometría, especialmente)?* Existen tres circunstancias fundamentales;

1. Pacientes con síntomas típicos de ERGE severos con estudios radiológicos y endoscópicos negativos.
2. Pacientes con síntomas atípicos (dolor torácico, faringitis, clínica respiratoria) para confirmar el diagnóstico.
3. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía.

La utilidad diagnóstica de la pHmetría y manometría esofágicas ha sido discutida por diferentes autores. Existe correlación entre la mejoría-respuesta terapéutica a antisecretores y el diagnóstico de ERGE por pHmetría en dos tercios de los casos, pero sólo se beneficiaron de esta técnica el 17 % de los casos de ERGE que no respondieron a antisecretores, en los que la pHmetría confirmó su diagnóstico (3,6).

La manometría esofágica solo estaría indicada previa a la cirugía, para evaluar la función peristáltica del esófago. El peristaltismo esofágico determinará el tipo de técnica quirúrgica a realizar; si el esófago presenta buena función motora se podrá realizar una funduplicatura total, mientras que si la motilidad del cuerpo esofágico está deteriorada sólo se deberán realizar otras técnicas. El tratamiento médico debe evitar que se produzca un deterioro de la motilidad esofágica, ya que éste ocurrirá si la terapia antisecretora es inadecuada o en caso de múltiples dilataciones esofágicas. La medición de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) no tiene utilidad diagnóstica, puesto que en menos del 25-50 % de los casos de ERGE existirán presiones bajas del EEI en reposo (3,6).

**• TRATAMIENTO**

Los *objetivos* del tratamiento son aliviar los síntomas, curar la esofagitis, evitar la recidiva de la clínica o de la esofagitis y prevenir y tratar las complicaciones (es-tenosis, úlcera, Barrett, hemorragia digestiva alta, ...) (2).

El tratamiento en la fase aguda y crónica de la ERGE dependerá de la presencia o no de daño mucoso, puesto que la historia natural de la enfermedad será diferente.

En la fase aguda de la ERGE sin esofagitis, un 35 % de los casos tendrá alivio sintomático duradero tras tratamiento y el 65 % permanecerá sintomático o presentará una recidiva precoz (empeorando los síntomas en un 5-15 % de los casos). Tras periodos de seguimiento de 20 años, menos del 20 % de los casos desarrollaron esofagitis, siendo sus necesidades terapéuticas a largo plazo menores, puesto que menos del 25 % de los casos re-

quieran tratamiento antisecretor crónico (1,7). En la Tabla I se recogen los factores que predicen la necesidad de terapia antisecretora.

**TABLA I**  
**FACTORES PREDICTIVOS DE NECESIDAD DE ANTISECRECIÓN EN LA ERGE “SIN” ESOFAGITIS**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los síntomas(&gt;10 años).</li> <li>• Frecuencia de los síntomas (&gt;3 veces/día)</li> <li>• Tratamiento previo con antisecretores.</li> <li>• Reflujo radiológico.</li> <li>• Hernia de hiato (aparece en el 50% de los pacientes con ERGE)</li> <li>• Fumadores</li> <li>• Reflujo en posición supina en la pHmetría.</li> <li>• Presión EEI menor o igual de 10mmHg en la manometría.</li> </ul>
---

En la ERGE con esofagitis, la curación de la enfermedad es excepcional tras el tratamiento inicial. En el 80-90 % de los casos recidivará la enfermedad y el daño mucoso tras la suspensión del tratamiento. Estos pacientes necesitan terapia antisecretora crónica o cirugía en la mayoría de los casos. Los principales factores predictivos de recidiva de la esofagitis (Tabla II) son el grado de esofagitis y el estrés durante la terapia de mantenimiento ( el 15 % de las esofagitis grado I y el 41 % de las esofagitis grado III recidivan a los 6 meses de la suspensión del tratamiento) (3,8).

**TABLA II**  
**FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA DE LA ESOFAGITIS EN ERGE “CON” ESOFAGITIS**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de síntomas durante el día.</li> <li>• Presencia de reflujo durante el día en la pHmetría.</li> <li>• Grado de esofagitis.</li> <li>• Tabaquismo.</li> <li>• Estrés.</li> <li>• Otros factores:             <ul style="list-style-type: none"> <li>* Reflujo radiológico.</li> <li>* Curación lenta con el tratamiento.</li> <li>* Hernia de hiato.</li> <li>* Obesidad.</li> <li>* Presión EEI menor o igual de 7 mmHg.</li> </ul> </li> </ul>
--

La aparición de los *inhibidores de la bomba de protones (IBP)* ha modificado la historia natural de la ERGE con esofagitis, siendo excepcional la presencia de esofagitis severas complicadas.

**\* TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA**

La dieta y los cambios de hábito de vida (Tabla III) mejoran los síntomas, son inocuos y actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos del RGE. Estas medidas no permiten reducir la dosis de antisecretores y/o el paso de IBP a antagonistas  $H_2$ , o mantener sin terapia antisecretora a pacientes con ERGE sin esofagitis o con esofagitis leve. Aunque estas medidas, como única terapia, no han demostrado la curación de la esofagitis, siempre deben ser parte del tratamiento de la ERGE (9).

**TABLA III****DIETA Y CAMBIO DE HABITOS DE VIDA EN LA ERGE**

- 1. Dieta** (mejorar la presión del EEI y el vaciamiento gástrico):
  - Comidas frecuentes y de poco volumen.
  - Evitar grasas, cítricos, café y menta.
  - No acostarse hasta pasadas 2-3 horas de la ingesta.
- 2. Evitar fármacos que:**
  - Disminuyan la presión del EEI.
  - Disminuyan el aclaramiento esofágico.
  - Retrasen el vaciamiento gástrico.
  - Lesionen la mucosa esofágica.
- 3. Disminuir la presión intraabdominal:**
  - Evitar sobrepeso.
  - Evitar determinada ropa.
  - Evitar determinados esfuerzos físicos.
  - Evitar estreñimiento.
- 4. Elevar el cabecero de la cama** 15-25 cm ó 22 grados (sólo debe indicarse en presencia de síntomas en decúbito).
- 5. Suprimir el tabaco** (disminuye la presión del EEI, el aclaramiento esofágico y la eficacia de los antisecretores).

Los antagonistas  $H_2$  (3) siguen siendo la medicación más utilizada en los trabajos recogidos en la literatura, de los cuales se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1. El porcentaje de curación con antagonistas  $H_2$  es inversamente proporcional al grado de esofagitis (grados I-II curan en el 75-90 % de los casos y grados III-IV en el 40-50 %).
2. La mejoría de los síntomas ocurre sólo en el 85 % de los casos.
3. No existe correlación entre la ausencia o presencia de síntomas y la existencia o no de lesión mucosa esofágica.
4. A mayor supresión ácida y mayor duración del tratamiento, mayor curación de las lesiones mucosas.

La introducción de los IBP ha mejorado los resultados terapéuticos obtenidos por los antagonistas  $H_2$  (Tabla IV). En la fase aguda, en esofagitis severas, se pueden

**TABLA IV**  
**EFICACIA DE LA TERAPIA**  
**ANTISECRETORA EN LA ERGE**

	SUPRESIÓN ÁCIDA GÁSTRICA	CURACIÓN ESOFAGITIS (4 SEMANAS)	CURACIÓN ESOFAGITIS (8 SEMANAS)
<b>OMEPRAZOL*</b> (20-60 mg/día)	>90%	67-85%	85-96%
<b>RANITIDINA</b> (300 mg/día)	70%	26-45%	40-60%

\* Resultados similares se han obtenido con los diferentes inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol).

precisar dosis dobles o triples de las habituales (40-60 mg/día de Omeprazol) con una duración del tratamiento superior a las 12 semanas (incluso 20 semanas) (3, 11-14).

A pesar de que en el desarrollo de la ERGE interactúan múltiples factores, la mayoría de los autores encuentran una correlación entre la mayor exposición al ácido (duración,  $pH < 4$ ) y la severidad de la lesión esofágica. Así, si se consigue mayor inhibición de la secreción ácida gástrica, mayor será la frecuencia de curación, y a mayor severidad de la lesión esofágica será necesaria una inhibición ácida más potente (10).

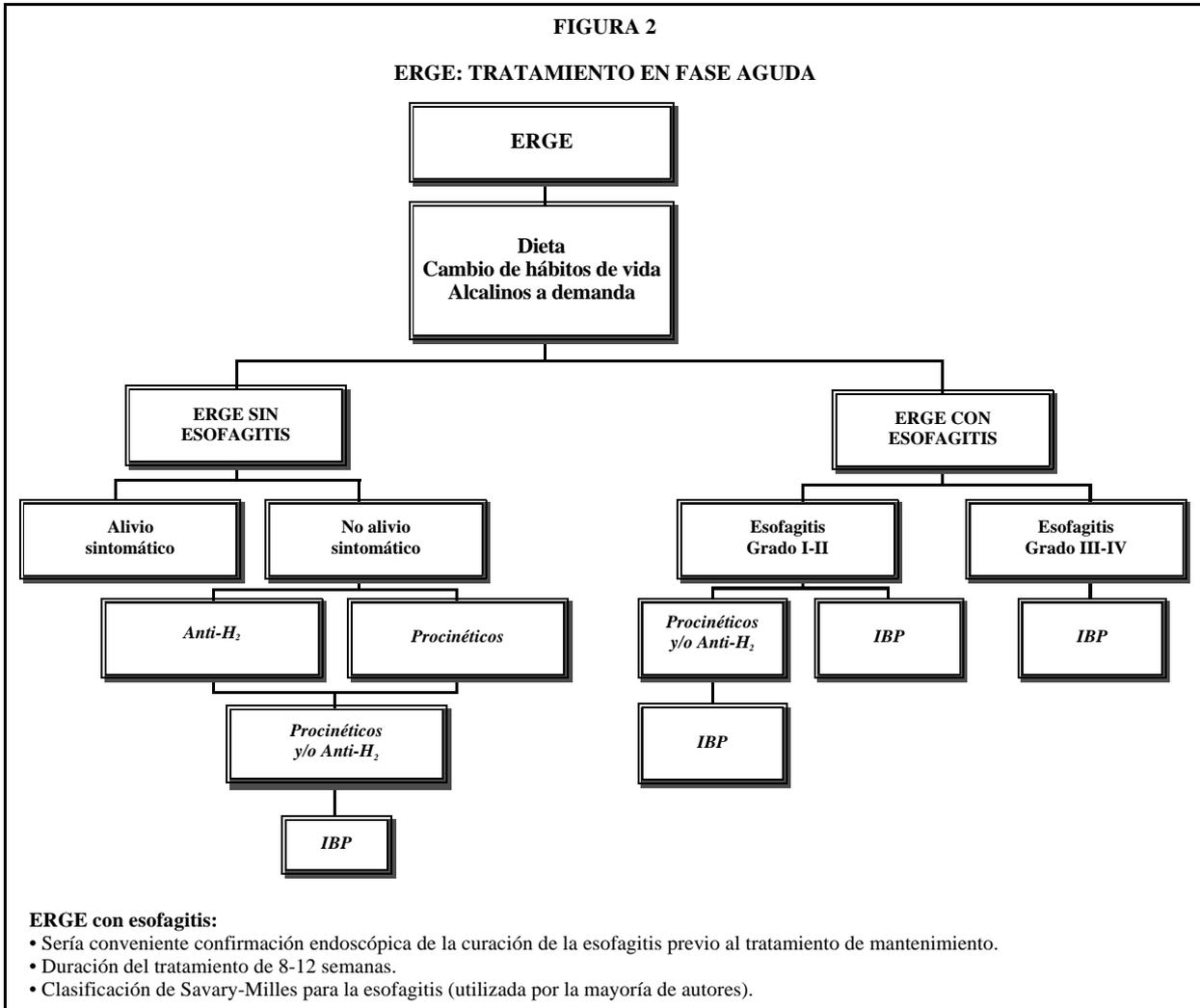
**• ¿Cuál es el papel que juegan otros medicamentos no antisecretores, tales como procinéticos, protectores de mucosa y alcalinos, en el tratamiento de la ERGE?**

Los *procinéticos* (Betanecol, Metoclopramida, Domperidona, Cisaprida) mejoran la peristalsis esofágica, el vaciamiento gástrico y aumentan la presión del EEI. El más empleado es la Cisaprida, que puede curar la esofagitis grado I-II en el 63 % de los casos (frente a un 12% del placebo), que son resultados similares a la ranitidina en este grupo de pacientes (15).

Los *protectores de mucosa*, como el sucralfato, presentan resultados terapéuticos similares a los antagonistas  $H_2$ , con la ventaja de inhibir la acción de la pepsina y actuar como quelantes de las sales biliares (16).

Los *alcalinos* deben ser utilizados a demanda, puesto que mejoran los síntomas, aunque no mejoran la lesión esofágica, obteniendo en este aspecto una respuesta similar a la del placebo.

En la Figura 2 se esquematiza el tratamiento en la fase aguda de la ERGE. En la ERGE con esofagitis, el tratamiento antisecretor debe tener una duración de 12 semanas y debe confirmarse endoscópicamente la curación de la lesión mucosa.



**\* TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO**

La mayoría de los autores consideran que el tratamiento (medicamento y dosis) a utilizar debe ser el mismo que se utilizó en la fase aguda. Los antagonistas H<sub>2</sub> podrían utilizarse en esofagitis I-II, pero el paciente debe ser seguido endoscópicamente, ya que no existe correlación entre los síntomas y el daño mucoso. En algunos estudios se ha observado progresión de la esofagitis (grado) y desarrollo de complicaciones en pacientes en tratamiento de mantenimiento con antagonistas H<sub>2</sub> (11-13, 17).

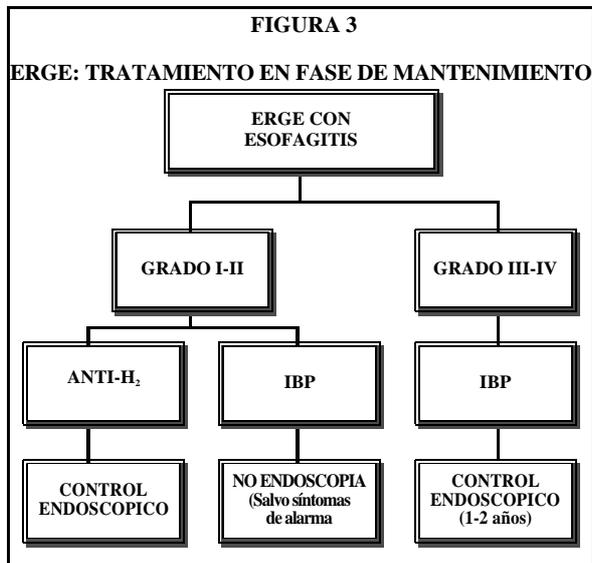
En pacientes con esofagitis severa grado III-IV y/o con complicaciones (estenosis, úlcera, Barrett) deben ser siempre utilizados los IBP (3, 18). Se ha intentado utilizar Omeprazol a dosis de 20 mg/día a días alternos, dosis de fin de semana o a dosis de 10 mg/día, que no se han mostrado eficaces en reducir la recidiva de esofagitis y/o el desarrollo de complicaciones (12).

En la actualidad los estudios de terapia de mantenimiento con Lansoprazol a mitad de dosis (15 mg/día) muestran una eficacia similar a Omeprazol (20 mg/día) y a Lansoprazol (30 mg/día) en la terapia de mantenimiento (19).

El *objetivo terapéutico* en esta fase es evitar que persista el daño esofágico y que se desarrollen complicaciones. Se recomienda seguimiento endoscópico en pacientes con esofagitis grado I-II, si son tratados con antagonistas H<sub>2</sub>, y en pacientes con esofagitis severas (grado III-IV) aunque estén en tratamiento con IBP (2, 3).

En la Figura 3 se esquematiza las pautas de tratamiento de mantenimiento en la ERGE.

— *¿Es segura la terapia antisecretora?* Los niveles de gastrina pueden elevarse hasta 2-4 veces sus va-



lores normales durante los primeros meses de tratamiento, pero posteriormente se estabilizan, y es excepcional detectar niveles muy elevados de gastrina (más de 6-7 veces su valor normal). La mayoría de los autores, por tanto, no recomiendan controles de gastrinemia durante la terapia con IBP (2).

En pacientes tratados durante periodos superiores a 12 años no se han detectado tumores neuroendocrinos, aunque si se ha descrito hiperplasia de células entrocromafines, cuya presencia está en relación con el desarrollo de atrofia gástrica. Tampoco se ha descrito mayor incidencia de cancer gástrico o colónico en pacientes en tratamiento crónico con IBP (3, 18).

En los pacientes tratados con IBP se produce atrofia gástrica, con una incidencia anual aproximadamente del 5 %. En la actualidad se discute el papel de la infección por *Helicobacter pylori* (HP) en el posterior desarrollo de atrofia gástrica en estos pacientes. En tratamientos crónicos con IBP, los pacientes HP positivos tienen una incidencia anual de atrofia gástrica del 7.2 %, frente al 0.8 % en pacientes HP negativos (18, 20). Probablemente en un futuro próximo, en los pacientes en tratamiento crónico con IBP se establezca la indicación de terapia erradicadora de HP. Aunque otros autores han observado que los pacientes con infección por HP presentan esofagitis menos severas (21).

La tolerancia a los IBP es buena, siendo excepcional la aparición de reacciones adversas severas que obliguen a suspender la medicación, y las interacciones medicamentosas con Omeprazol son escasas (3), no habiéndose descrito con Pantoprazol y presentando interacción sólo con las teofilinas el Lansoprazol.

En la actualidad, la terapia crónica con IBP es segura y el periodo de seguimiento de estos pacientes es superior ya a los 10 años.

— *¿Hasta cuándo mantendremos el tratamiento médico?* El tratamiento médico debe mantenerse hasta que el paciente precise otra terapia que le mantenga asintomático y que evite el daño mucoso y el desarrollo de complicaciones. Esa terapia es la cirugía.

#### \* TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La técnica quirúrgica de elección es la *funduplicatura de Nissen*. Siempre debe realizarse una valoración individual de cada caso, que incluya edad del paciente, riesgo quirúrgico, estado funcional del cuerpo esofágico (motilidad) y el consentimiento por parte del paciente, que debe conocer la morbimortalidad quirúrgica y que con el paso de los años la funduplicatura puede hacerse incompetente (aproximadamente en el 10 % de los casos a los 10 años). *Se indicará el tratamiento quirúrgico en los siguientes casos* (3):

1. Pacientes jóvenes (menores de 45 años) que vayan a precisar antisecreción gástrica potente (IBP) de forma crónica.
2. Pacientes con mala respuesta terapéutica, con estenosis o úlceras recurrentes o refractarias al tratamiento, o con síntomas que no se controlan con dosis altas de IBP (fracaso del tratamiento médico).
3. Pacientes con complicaciones extraesofágicas, que responden mal al tratamiento médico.

Los estudios coste-eficacia en pacientes menores de 45 años son favorables a la actitud quirúrgica. Aunque este aspecto es muy poco considerado en nuestro país, es de gran importancia en otros sistemas sanitarios, en los cuales el coste de los tratamientos recae fundamentalmente en los enfermos (22).

El hecho actual de que la cirugía del RGE se haya convertido, de una cirugía abierta, en una cirugía laparoscópica, con baja morbimortalidad, hará que en un futuro próximo se aumenten las indicaciones de la cirugía en la ERGE. En la actualidad menos del 5 % de los pacientes con ERGE son sometidos a cirugía.

El esófago de Barrett y las complicaciones extraesofágicas de la ERGE, así como las complicaciones esofágicas severas, deben ser tratados con IBP de forma crónica. No hemos discutido el tratamiento de estas complicaciones por lo complejo del mismo y porque probablemente requiriese un capítulo independiente en este boletín.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Herrerías JM, Sánchez Gey S. Enfermedad por reflujo gastroesofágico sin lesiones endoscópicas. *Rev Gastroenterol* 1997; 1: 16-22.
2. Miño Fungarolas G, Naranjo Rodríguez A. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En *Aparato Digestivo: revisión e imágenes*. Publicación de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Madrid. Litofinter, S.A. 1994: 1-124.
3. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. En: Sleisenger MH and Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*, Sixth Edition. Philadelphia. W.B. Saunders, CO. 1998: 498-517.
4. Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia in endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24:311-313.
5. Piqué JM. Aspectos éticos y prácticos del tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. XXV Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Simposio: "Enfermedad por reflujo gastroesofágico: consideraciones terapéuticas prácticas". Oviedo. Junio 1998.
6. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernvist H, Bengtsson L. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:15-20.
7. Isolauri J, Loustarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Vilijakka M, Keyrilinen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 years follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37-41.
8. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterol* 1988; 95: 903-912.
9. De Vault 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: 2165-2173.
10. Fiorucci S, Santucci L, Chiucchiú S, Morelli A. Gastric acidity and gastroesophageal reflux patterns in patients with esophagitis. *Gastroenterol* 1992; 103: 855-861.
11. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spenny JG, Mills TP, Champion G. Omeprazole versus H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterol* 1994; 106: 907-915.
12. Dent J, Yeomans WD, Mackinon M et al. Omeprazole versus ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis: a controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994; 35: 590-598.
13. Dehn TCB. Management of oesophagitis. En: Jewell DP; Lowes JR. Ed: *Topics in gastroenterology*. Vol 16. Oxford. Blackwell Scientific 1989; 27-36.
14. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE et al. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut* 1984; 25: 957-964.
15. Vignieri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-1110.
16. Tytgat GNJ, Koelz HR, Voesmaer GDC. The sucralfate investigational working team. Sucralfate maintenance therapy in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1233-1237.
17. Sandmark S, Carlsson R, Falso O, Londell L. Omeprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a double-blind randomized scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988;23: 625-632.
18. Klinkenberg E, Festen H, Jansen JB et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
19. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 :1749- 1757.
20. Kuipers EJ, Klinkenberg E, Vandenbroucke-Gauls CM, Appelmek BJ, Schenk BE, Meuwissen SG. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 223 (Suppl. ): 28-34.
21. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol* 1998; 115: 50-57.
22. Freston WF, Malagelada JR, Petersen H, McCloy RF. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:577-586.