

## JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Xavier Calvet<sup>a,b</sup> y Julio Ponce<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario la Fe. Valencia. España.

CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III

## RESUMEN

En la Digestive Disease Week (DDW) 2008, se han presentado datos importantes sobre la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento tanto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) como del esófago de Barrett. Desde el punto de vista diagnóstico, ha destacado el análisis crítico del perfil sintomático en la práctica clínica y por la consolidación de la impedanciometría como técnica diagnóstica en la ERGE. En cuanto al tratamiento, destacan los nuevos datos sobre la utilidad y la seguridad de la ablación mediante radiofrecuencia en el tratamiento de las displasias de alto y bajo grado sobre esófago de Barrett.

**Palabras clave:** *Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Esopatitis. Esófago de Barrett. Adenocarcinoma esofágico. Tratamiento.*

## ABSTRACT

In Digestive Disease Week (DDW) 2008, important data were presented on the natural history, diagnosis and treatment of both gastroesophageal reflux disease (GERD) and Barrett's esophagus. Contributions to diagnosis consisted of the importance of critical analysis of symptom profile in clinical practice and consolidation of impedanceometry as a diagnostic technique in GERD. Treatment highlights consisted of new data on the safety and utility of radiofrequency ablation in the treatment of high- and low-grade dysplasia in Barrett's esophagus.

Correspondencia: Dr. X. Calvet.

Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

**Key words:** *Gastroesophageal reflux disease, esophagitis, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, treatment.*

## INTRODUCCIÓN

En el presente artículo se revisan los aspectos más relevantes presentados en la Digestive Disease Week (DDW) 2008. Respecto a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), se han seleccionado estudios sobre historia natural, aspectos fisiopatológicos hasta ahora poco conocidos y la utilidad diagnóstica del análisis de los síntomas y del test con inhibidores de la bomba de protones (IBP). También se han presentado nuevos datos sobre el papel de los IBP y las técnicas endoscópicas para el tratamiento. Respecto al esófago de Barrett, se revisan datos sobre el riesgo de metaplasia intestinal y de evolución a neoplasia de los pacientes con ERGE. También se revisan estudios sobre el cumplimiento del tratamiento en pacientes con esófago de Barrett y, sobre todo, los resultados de la ablación mediante radiofrecuencia de la displasia de bajo y de alto grado sobre esófago de Barrett. Prueba de la gran relevancia clínica de estos resultados es que fueron seleccionados para su presentación en sesión plenaria.

## ERGE. HISTORIA NATURAL Y EPIDEMIOLOGÍA.

El estudio más interesante por su aplicabilidad inmediata en nuestro medio fue el presentado por Rey et al<sup>1</sup>, del Hospital Clínico San Carlos. Se seleccionó al azar a 451 individuos de la población de Madrid, que fueron entrevistados en su domicilio por profesionales especialmente entrenados. Se realizaron dos entrevistas con 6 meses de diferencia para determinar la presencia de síntomas típicos de ERGE. De los 325 individuos que no referían síntomas en la primera entrevista, en el 5,6% se desarrollaron síntomas leves o moderados. Un 25% de ellos consultó al médico (el 1,6%

de la muestra). En sentido contrario, de los 126 sujetos con síntomas en la primera entrevista, alrededor del 65% estaban asintomáticos sin tratamiento a los 6 meses. Por lo tanto, a pesar de una alta incidencia de síntomas de ERGE (el 5,6% en 6 meses), la mayoría de los individuos no consulta. Además, los síntomas remiten espontáneamente en dos tercios de los casos.

Malfertheiner et al<sup>2</sup> presentaron datos sobre la evolución de la esofagitis no erosiva en 1.225 pacientes. A los 5 años, un 22% presentaba esofagitis leve; un 1%, esofagitis grave, y un 5%, esófago de Barrett. También Ronkainen et al<sup>3</sup> comunicaron los resultados de una endoscopia de control realizada a los 4 años de la exploración inicial en 113 sujetos con ERGE no erosiva. Un 10% presentaba esofagitis leve o moderada. Sólo 1 paciente presentaba esofagitis de grado C de Los Ángeles y un 2% había evolucionado a esófago de Barrett. El estudio Kalixandra probablemente sea el que mejor refleja la prevalencia y la evolución del Barrett, dado que es el único estudio realmente poblacional.

Los datos presentados este año confirman, por lo tanto, que el reflujo es una enfermedad benigna, por la que a menudo el paciente no consulta, y no es infrecuente que los síntomas remitan de manera espontánea. La progresión a esofagitis grave o esófago de Barrett ocurre –de manera imprevisible para nuestros conocimientos actuales– en una minoría de pacientes.

Otro estudio que destacar es el de Shimanati et al<sup>4</sup>. Esos autores no encontraron ninguna relación entre infección por *Helicobacter pylori* y ERGE en una cohorte de más de 600 individuos jóvenes. Los autores señalan que el posible efecto protector de *H. pylori* en la ERGE requiere el desarrollo de atrofia gástrica y la consecuente hiposecreción ácida, que son muy raras en individuos jóvenes.

Finalmente, Rey et al<sup>5</sup> presentaron un estudio, seleccionando como comunicación oral, que muestra la elevada prevalencia de síntomas atípicos (dolor torácico, disfagia, hipo, globus, tos, eructos) de ERGE en gestantes. Los síntomas eran, además, más frecuentes en las que también presentaban síntomas típicos de ERGE. Uno de los puntos más interesantes del estudio es que por primera vez se demuestra longitudinalmente una relación entre los síntomas atípicos y los típicos.

## FISIOPATOLOGÍA

Este año se han presentado estudios muy interesantes sobre la relación entre el reflujo gastroesofágico nocturno y la calidad del sueño y también sobre el efecto del reflujo en la función respiratoria. En dos estudios se confirma que los trastornos del sueño son importantes y frecuentes en pacientes con ERGE. En primer lugar, Cadot et al<sup>6</sup>, en un estudio que incluyó a más de 30.000 pacientes atendidos en atención primaria, detectaron una alteración del sueño que consistía en episodios de despertar brusco en relación con reflujo gastroesofágico o regurgitación en el 62% de los pacientes con síntomas nocturnos. Las alteraciones del sueño disminuyeron notablemente tras tratamiento con IBP. Chey et al<sup>7</sup>, por su parte, evaluaron la presencia de síntomas nocturnos,

turnos, alteraciones del sueño y rendimiento laboral en 617 pacientes con síntomas de ERGE. Más del 80% presentaban síntomas nocturnos al menos una vez al mes. Alrededor del 25% calificaba sus síntomas nocturnos como moderados o importantes. Aproximadamente el 50% de los pacientes refería despertar por síntomas nocturnos de reflujo y dificultad para volver a dormir al menos una vez al mes. Se objetivó un descenso de la capacidad laboral medida por el cuestionario WPAI en los pacientes con síntomas nocturnos más graves y alteraciones del sueño relacionadas.

Respecto de los trastornos de la función respiratoria, Salvador et al<sup>8</sup> monitorizaron simultáneamente la saturación de O<sub>2</sub> y la aparición de episodios de reflujo gastroesofágico mediante impedanciometría en 8 pacientes con síntomas respiratorios (tos o sibilancias) y 3 controles con síntomas típicos de ERGE. Observaron una excelente correlación (76%) entre los episodios de reflujo proximal y los episodios de desaturación en los pacientes con síntomas respiratorios, muy superior a la de los controles. La monitorización de la saturación de O<sub>2</sub>, impedancia y pH esofágico muestra la existencia de un mecanismo fisiopatológico que relacionaría los episodios de reflujo con los síntomas respiratorios y, de confirmarse, podría ser útil para el diagnóstico de los pacientes con dichos síntomas.

## DIAGNÓSTICO

Quizá los tres estudios más destacables por provocadores son los de Holtmann et al<sup>9</sup>, Vakil et al<sup>10</sup> y Savarino et al<sup>11</sup>. Los tres analizan el valor de los parámetros clínicos para el diagnóstico o la evaluación de la respuesta en la ERGE y cuestionan la aplicabilidad de las estrategias que pretenden orientar el diagnóstico y/o el tratamiento del paciente únicamente en función del patrón sintomático. Así, en un ensayo clínico con más de 500 pacientes con ERGE tratados con pantoprazol, Holtmann et al<sup>9</sup> compararon la evaluación del médico sobre la respuesta con la obtenida mediante el cuestionario específico para el reflujo REQUEST, usando como patrón el grado de satisfacción con el tratamiento evaluado por el paciente. Las discordancias entre la evaluación del médico y la del cuestionario REQUEST fueron de alrededor del 30%. Además, el índice REQUEST presentó una correlación mucho mejor con la satisfacción referida por el paciente que la evaluación del médico. En el mismo sentido, Vakil et al<sup>10</sup> valoraron la fiabilidad del diagnóstico clínico realizado por médicos de familia y gastroenterólogos en un grupo de 308 pacientes. La referencia era la combinación de endoscopia, pH-metría esofágica, cuestionarios sobre síntomas y respuesta al tratamiento con IBP. La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de los médicos de familia fueron del 63 y el 61%, respectivamente. Los gastroenterólogos no mejoraron excesivamente dichos valores (el 68 y el 69%), sin diferencias clínicamente significativas entre especialidades. Sin embargo, no disponemos de una técnica diagnóstica adecuada para confirmar o descartar ERGE de manera segura. De este modo, aunque el patrón utilizado en el estudio es probablemente uno de los mejores posibles, no puede descartarse

que alguno de los «errores diagnósticos» corresponda, de hecho, a resultados falsamente positivos o negativos del patrón.

Finalmente, Savarino et al<sup>11</sup> detectan que hasta un 40% de los pacientes con ERGE no erosiva presentan una probable pirosis funcional y que en estos pacientes son muy frecuentes los síntomas de dispepsia funcional. Estudios españoles han mostrado también que la esofagitis por reflujo se relaciona hasta en un 10% con úlcera péptica<sup>12</sup>. Todos estos datos coinciden con los resultados del estudio de Byzter et al<sup>13</sup> en el que valoraron la utilidad del test con IBP (esomeprazol 40 mg al día durante 2 semanas) para el diagnóstico de ERGE. La referencia fue similar a la utilizada en el estudio de Vakil et al<sup>10</sup>. La sensibilidad del test con IBP fue del 54% y la especificidad, del 65%. Todos estos datos muestran que la aproximación diagnóstica y terapéutica a la ERGE en función de los síntomas es imperfecta. De hecho, la enfermedad péptica ulcerosa, la ERGE y la dispepsia funcional muy a menudo se combinan, ya que se trata de trastornos muy prevalentes. Por otro lado, los síntomas de estas enfermedades a menudo son comunes. Se debe tener en cuenta estos hechos al diseñar una estrategia diagnóstico-terapéutica para los pacientes con síntomas del tracto digestivo superior.

## ERGE. TRATAMIENTO

Muchos de los estudios presentados evaluaban aspectos del tratamiento con IBP. Destaca el estudio de Niklasson et al<sup>14</sup>, que demuestran claramente un efecto rebote sintomático tras suspender un tratamiento prolongado con IBP. Cuarenta voluntarios sin *H. pylori* detectable fueron aleatorizados para recibir tratamiento con pantoprazol 40 mg/día o placebo durante 1 mes. Durante la semana siguiente a la suspensión del fármaco, un 44% del grupo que había recibido pantoprazol y un 9% del grupo placebo presentaron síntomas dispépticos, que se autolimitaron en todos los casos. Aunque la relevancia clínica de este hecho probablemente sea escasa, es importante conocerlo para informar a los pacientes de la posible aparición de síntomas leves y autolimitados al suspender el tratamiento con IBP. Monnikes et al<sup>15</sup> presentaron datos de un estudio multinacional en más de 1.500 pacientes que valoró el efecto de los síntomas de intestino irritable en el resultado terapéutico de los IBP. Observaron que un 17% de los pacientes con ERGE no erosiva y un 12% de aquellos con esofagitis presentaban también síntomas de síndrome del intestino irritable. El hallazgo más importante en el estudio es que la respuesta en estos pacientes con trastorno funcional concomitante fue significativamente peor, con un 10% más de fracasos del tratamiento con IBP.

Wu et al<sup>16</sup> presentaron un estudio aleatorizado y doble ciego y un análisis de coste-efectividad en el que se comparó tratamiento a demanda y tratamiento de mantenimiento con IBP en pacientes con enfermedad por reflujo. El tratamiento de mantenimiento fue más eficaz que el tratamiento a demanda. El 17% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento referían un control inadecuado de sus sínto-

mas a los 6 meses frente al 29% del grupo con tratamiento a demanda. Sin embargo, el coste del tratamiento continuado con IBP también fue muy superior, de modo que los autores concluyen que el tratamiento de mantenimiento no es coste-efectivo.

También evaluando la eficacia de los IBP, Furuta et al<sup>17</sup> determinaron el efecto de los polimorfismos del citocromo P2C19 (CYP2C19) en el tratamiento con IBP en 124 pacientes con esofagitis. Observaron una peor respuesta y la necesidad de dosis de mantenimiento más altas en pacientes metabolizadores rápidos de los IBP frente a los metabolizadores lentos. También Chey et al<sup>18</sup>, en una encuesta a una población no seleccionada de pacientes con reflujo, observaron que el 22% requiere doble dosis de IBP y que hasta un 25% no estaba satisfecho con el tratamiento.

Bajbouj et al<sup>19</sup> evaluaron a 40 pacientes con síntomas persistentes y reflujo ácido persistente determinado mediante pH-metría e impedanciometría a pesar del tratamiento con 40 mg de esomeprazol. En estos pacientes indicaron tratamiento progresivo con esomeprazol 80 mg/día y, en caso de persistencia de síntomas, 80 mg de esomeprazol más baclofeno. Treinta pacientes mejoraron al aumentar la dosis del IBP; de los 10 restantes, 7 presentaban todavía alteraciones en la impedanciometría y pH-metría. Únicamente 2 de ellos mejoraron con baclofeno. Por lo tanto, en ese estudio piloto, el baclofeno fue poco útil como tratamiento adyuvante para la ERGE resistente a dosis altas de IBP.

Respecto de las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, destaca un estudio del grupo de Ronnie Fass, en el que se valoró la eficacia del *Johrei* (una terapia de origen japonés que canaliza la energía del universo a través del sanador al paciente) en pacientes con dolor torácico no coronario<sup>20</sup>. Se aleatorizó a 30 pacientes para 18 sesiones de *Johrei* o conducta expectante. Se observó un significativo descenso en la duración e intensidad de los síntomas (37,3 frente a 12,3 en el grupo de *Johrei*) y no se observaron cambios en el grupo no tratado. El estudio es similar a otro del mismo grupo en el que 30 pacientes con pirosis resistente a dosis estándar de IBP fueron aleatorizados a doble dosis de IBP o tratamiento con acupuntura. Los pacientes sometidos a acupuntura presentaron una respuesta significativamente mejor que los que recibieron doble dosis de IBP<sup>21</sup>. Estos estudios indican que hay mecanismos que responden a terapias no farmacológicas tanto en pacientes con ERGE típica como en aquellos con síntomas atípicos. Abren, también, la posibilidad de una evaluación más amplia de determinadas terapias alternativas en pacientes con ERGE y/o dispepsia. En el último estudio referente al tratamiento de la ERGE, un grupo japonés presentó la evaluación mediante pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h de la eficacia anti-secretora del lansoprazol original y de tres marcas de genéricos de lansoprazol tras 7 días de tratamiento en 8 voluntarios sanos. De las tres marcas de genérico, dos lograron una respuesta idéntica a la del original y uno de ellos obtuvo una inhibición ácida diurna significativamente inferior<sup>22</sup>. Estos datos reproducen los resultados de un ensayo previo similar del mismo grupo, realizado con omeprazol<sup>23</sup>.

## ESÓFAGO DE BARRETT

Se ha aportado mucha información sobre esófago de Barrett en distintos aspectos (vigilancia, cribado, historia natural, tratamiento médico o endoscópico, impacto económico, etc.). De los estudios, destaca el de Esquivel et al<sup>24</sup>, que permite obtener una estimación de la incidencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados; 212 pacientes con una media de edad de 65 años remitidos para colonoscopia en un hospital de veteranos de Estados Unidos fueron sometidos a gastroscopia previo consentimiento informado. La prevalencia de metaplasia intestinal fue del 5,9%, muy similar en pacientes con y sin síntomas de reflujo. Todos los casos presentaban un esófago de Barrett corto, y en un caso se detectó una neoplasia esofágica precoz sobre metaplasia intestinal. Por otro lado, un estudio de vigilancia holandés<sup>25</sup>, en el que se siguió a 783 pacientes con esófago de Barrett sin displasia ( $n = 664$ ) o con displasia de bajo grado ( $n = 119$ ), mostró una incidencia de displasia de bajo grado de 1 caso/37 pacientes/año. La incidencia de displasia de alto grado o neoplasia in situ fue de 1 caso/63 pacientes/año. El riesgo anual de progresión a displasia de bajo grado fue del 2,7% y el riesgo de progresión a displasia de alto grado o neoplasia, del 1,6%. Finalmente, De Jonge et al<sup>26</sup> evaluaron el incremento en la incidencia de esófago de Barrett en Países Bajos entre 1991 y 2006. La incidencia del esófago de Barrett ha crecido de forma continuada durante los últimos años en esta población, con un incremento anual del 2,4% en varones y el 0,9% en mujeres.

Respecto al tratamiento con IBP, destacan dos estudios de El Serag et al. El primero<sup>27</sup> muestra que el cumplimiento terapéutico del tratamiento con IBP es muy irregular. Analizando las prescripciones de IBP en pacientes con Barrett conocido durante 1 año, observaron que permitían realizar tratamiento durante únicamente una media de 160 días. En otro estudio<sup>28</sup> de casos y controles del mismo grupo, se observó también que el tratamiento con IBP durante al menos 1 año en pacientes con esófago de Barrett se asoció a una menor incidencia de adenocarcinoma esofágico, aunque el efecto protector fue discreto.

Una de las novedades más importantes este año fue la presentación del estudio AIM, un ensayo aleatorizado y multicéntrico que comparó la realización de ablación por radio-

frecuencia utilizando el sistema Halo® (fig. 1) con procedimiento simulado en 127 pacientes con esófago de Barrett y displasia de bajo o alto grado<sup>29</sup>. Por intención de tratar, se observó desaparición de la displasia y de la metaplasia intestinal en el 74% de los pacientes tratados con radiofrecuencia, frente ninguno de los no tratados. En los 15 pacientes con displasia de alto grado, se consiguió la curación total de la displasia sin técnicas adicionales en 10 (67%) de 15 pacientes por intención de tratar y 10 (83%) de 12 de los que completaron el tratamiento. La única complicación observada fue un episodio de estenosis esofágica que se resolvió con dilatación endoscópica. En un subanálisis del mismo estudio observaron que el tratamiento con radiofrecuencia mejoraba la calidad de vida, básicamente reduciendo el temor del paciente a que se desarrollara una neoplasia o requerir tratamiento quirúrgico<sup>30</sup>. Otro subestudio mostró que incluso los pacientes que no curaron totalmente la displasia pasaron a grados menos graves y que los factores predictivos de una respuesta incompleta fueron la presencia de displasia multifocal, displasia de larga evolución, el índice de masa corporal elevado y la longitud del esófago de Barrett. En muchos casos estas diferencias no llegaron a ser significativas, verosímilmente por el pequeño número de pacientes tratados<sup>31</sup>.

## CONCLUSIONES Y MENSAJES CLAVE

Los síntomas de ERGE son frecuentes. La incidencia de síntomas al menos semanales estimada en la población general oscila en torno al 4% anual. De todos ellos, un 25% de los individuos consultan al médico. Dos tercios de estos sujetos dejan de tener síntomas en los primeros 6 meses de forma espontánea.

Son frecuentes los síntomas combinados y los síntomas atípicos. Los síntomas nocturnos, los trastornos del sueño y los síntomas respiratorios están adquiriendo una importancia creciente. Hay, además, una superposición importante entre la ERGE y la úlcera péptica o la dispepsia funcional. Así, a menudo el paciente presenta dos enfermedades concomitantes y los síntomas de las distintas entidades son indistinguibles. Por lo tanto, ni los síntomas ni la respuesta al tratamiento de prueba con IBP permiten establecer un diagnóstico de ERGE con seguridad absoluta. Cualquier

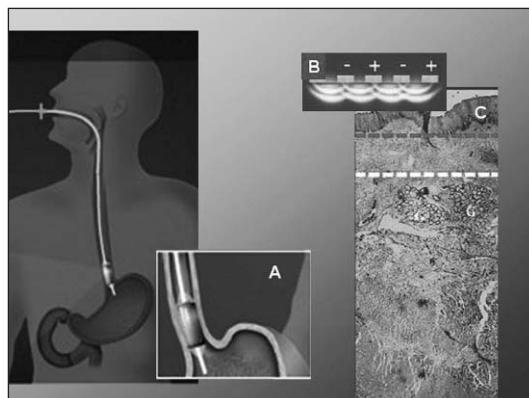


Fig. 1. Dispositivo (HALO-360) para la ablación endoscópica del esófago de Barrett. Se trata de un balón (A) que está dotado de electrodos circunferenciales en su superficie. El diseño de los electrodos (B), muy próximos entre sí y alternando electrodos positivos y negativos, tiene por objeto limitar la profundidad de la lesión (C, línea blanca) de modo que la ablación queda prácticamente limitada a la mucosa (C, línea roja), lo que evita que después aparezca estenosis.

aproximación diagnóstica y terapéutica a los síntomas del tracto digestivo superior ha de tener en consideración la superposición de enfermedades y el carácter inespecífico de los síntomas.

Los IBP son el tratamiento médico de elección de la ERGE. Deben utilizarse a demanda cuando es posible y parece necesario ensayar dosis altas de estos fármacos antes de considerar que un paciente es resistente a los IBP, ya que la respuesta a estos fármacos es muy variable en función de las características farmacogenéticas de los pacientes. La impedanciometría esofágica combinada con pH-metría permite estratificar a los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con dosis altas de IBP. En estos pacientes sin respuesta a los antisecretores, agregar baclofeno se ha mostrado poco útil. En cambio, hay datos preliminares de los que se infiere la eficacia de terapias alternativas como la acupuntura.

La prevalencia del esófago de Barrett sigue siendo controvertida, pero podría oscilar alrededor del 5% en la población mayor de 60 años. La progresión a grados más avanzados de enfermedad es infrecuente y, hasta el momento, imprevisible. El tratamiento con IBP podría tener un efecto protector contra la progresión a displasia de alto grado o neoplasia, pero el cumplimiento en pacientes con esófago de Barrett dista mucho de ser el adecuado.

El tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia consigue la curación de la displasia de alto y bajo grado esofágicas e incluso la eliminación de la metaplasia intestinal subyacente en un elevado porcentaje de pacientes y casi sin complicaciones. En casos de displasia de alto grado es preferible a la cirugía, que en estos pacientes conlleva elevadas morbilidad y mortalidad.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a los Dres. Enrique Rey y Antonia Montserrat por su lectura crítica del manuscrito y sus aportaciones al texto del artículo.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Ponce ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Calvet ha declarado haber recibido pagos por ponencias de Almirall-Prodesfarma y Astra-Zeneca. Becas de investigación de Janssen-Cilag y Astra-Zeneca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rey E, Artalejo FR, Sanchez AA, Paz-Rubio M. Incidence of gastroesophageal reflux symptoms and remission rate in general population. *Gastroenterology*. 2008;134:A324.
2. Malfertheiner P, Nocon M, Hoecker MR, Jaspersen D, Labenz J, Koelz HR, et al. How does GERD evolve during a 5-year follow-up period? The progerd study. *Gastroenterology*. 2008;134:A592-3.
3. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Talley NJ, Vieth M, Lind T, et al. Natural history of NERD in the general population, the kalixanda study. *Gastroenterology*. 2008;134:A74-5.
4. Shimatani T, Hirokawa S, Hamai K, Tawara Y, Matsumoto M, Furukawa A, et al. H. pylori infection is not involved in the pathogenesis of erosive and non-erosive reflux disease in a young population: studies from a health check-up program of 678 consecutive Japanese subjects in their 20s. *Gastroenterology*. 2008;134:A594.
5. Rey E, Artalejo FR, Herraiz MA, Sanchez AA, Almansa C, Escudero M, et al. Atypical symptoms of gastroesophageal reflux during pregnancy. *Gastroenterology*. 2008;134:A39.
6. Cadot G, Delaage PH, Fabry C, Barthelemy P. Sleep disturbance associated with gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Frequency and evolution with treatment according to patients. *Gastroenterology*. 2008;134:A169.
7. Chey WD, Mody R, Chen L, Kothari S, Persson B, Wu E, et al. Nighttime symptoms and sleep impairment among patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) receiving prescription (Rx) proton pump inhibitors (PPIs). *Gastroenterology*. 2008;134:A323-4.
8. Salvador R, Herbell FA, Dubecz A, Polomsky M, Trus T, Jones CE, et al. Association of gastroesophageal reflux and O2 desaturation in patients with GERD; a novel study of simultaneous 24-hour impedance-pH and continuous pulse-oximetry. *Gastroenterology*. 2008;134:A865.
9. Holtmann GJ, Hunt RH, Tack JE, Korell AK, Doerfler H, Katerlaris PH. Symptom relief assessed by reflux questionnaire (ReQuestTM): A superior clinical endpoint compared to investigator-assessed heartburn? *Gastroenterology*. 2008;134:A176.
10. Vakil N, Dent J, Jones R, Halling K, Lind T, Junghard O. The accuracy and predictors of a clinical diagnosis of GERD by family practitioners and gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2008;134:A598.
11. Savarino E, Pohl D, Sconfienza L, Zentilin P, Dulbecco P, Tuttian R, et al. Prevalence of dyspepsia symptoms in patients with Non Erosive Reflux Disease (NERD) subclassified using 24-hour ambulatory intraluminal pH-impedance. *Gastroenterology*. 2008;134:A716.
12. Ponce M, Calvet X, Gallach M, Ponce J. Prevalencia de esofagitis grave en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:150.
13. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Dent J. Evaluation of the proton pump inhibitor (PPI) test for the diagnosis of GERD: Results from the diamond study. *Gastroenterology*. 2008;134:A100.
14. Niklasson A, Lindstrom LM, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: Clinical importance of acid-rebound. *Gastroenterology*. 2008;134:A112.
15. Monnikes H, Doerfler H, Schmitt H, Bergheuer P, Heading R. Is the response of GERD patients to PPI therapy affected by the presence of IBS-Like symptoms? *Gastroenterology*. 2008;134:A126.
16. Wu J, Chan Y, Tsui KK, Wong VW, Lai L, Wong G, et al. On-demand versus daily proton pump inhibitor (PPI) for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): A double blind, double dummy, randomized placebo controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A126.
17. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuuma M, et al. Cyp2c19 genotype is a useful marker of optimal dose of a proton pump inhibitor in the maintenance therapy of symptomatic gastroesophageal reflux diseases. *Gastroenterology*. 2008;134:A172.
18. Chey WD, Mody R, Kothari S, Wu E, Chen L, Persson B, et al. Are proton pump inhibitors (PPIs) sufficient in controlling symptoms of gastro-esophageal reflux disease (GERD)? A community-based US survey study. *Gastroenterology*. 2008;134:A325.
19. Bajbouj M, Becker V, Schmid RM, Meining A. High-dose esomeprazole in combination with baclofen in the treatment of symptomatic refractory gastroesophageal reflux disease – pH-metry/impedance controlled study. *Gastroenterology*. 2008;134:A173.
20. Navarro-Rodríguez T, Gasiorowska A, Ibuki Y, Dickman R, Moty B, Powers J, et al. The effect of Johrei (energy healing) versus wait-list on symptoms of patients with functional chest pain (Fcp) of presumed esophageal origin – a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A721.
21. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1333-44.
22. Shimatani T, Tazuma S, Inoue M. Comparison of acid-suppressive effects of three brands of generic lansoprazole with original lansoprazole: Pharmacodynamic equivalence is not necessarily

- guaranteed by pharmacokinetic bioequivalence tests. *Gastroenterology*. 2008;134:A478.
23. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Xu J, Mieno H, Tazuma S. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis*. 2006;38:554-9.
  24. Esquivel RF, Boolchand V, Kumar N, Camargo L, Kim JL, Fass R, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in veteran patients with and without GERD symptoms undergoing outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB172.
  25. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Van Dekken H, Van Vuuren A, Bode WA, et al. Prospective multicenter study on the incidence of neoplastic progression in Barrett esophagus patients. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB75.
  26. De Jonge PJ, Van Blankenstein M, Loosman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Trends in the incidence of Barrett's esophagus in the Netherlands 1991-2006. *Gastroenterology*. 2008;134:A39.
  27. El-Serag HB, Richardson P. The extent and duration of using acid reducing medications in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008;134:A39.
  28. El-Serag HB, Richardson P. PPI use and the risk of esophageal cancer in patients with BE: A nested case-control study. *Gastroenterology*. 2008;134:A39.
  29. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Lightdale CJ, Wolfsen HC, Sampliner RE, et al. A randomized, multicenter, sham-controlled trial of radiofrequency ablation (RFA) for subjects with Barrett's esophagus (BE) containing dysplasia: Interim results of the aim dysplasia trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A37.
  30. Shaheen NJ, Wolfsen HC, Hawes RH, Rothstein RI, Spechler SJ, Galanko J, et al. Impact of Barrett's esophagus containing dysplasia on patient quality of life: Interim results of a randomized, sham-controlled trial of radiofrequency ablation (AIM dysplasia trial). *Gastroenterology*. 2008;134:A323.
  31. Lightdale CJ, Overholt BF, Wang KK, Mashimo H, Sharma VK, Fleischer DE, et al. Predictors and quantitative assessment of incomplete response after radiofrequency ablation for dysplastic Barrett's esophagus: Analysis of randomized sham-controlled clinical trial (The AIM dysplasia trial). *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB182.