

Reflujo gastroesofágico

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DEFINICIÓN *pág. 153* PATOGENIA *pág. 157* ¿OPERAR O TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO? *pág. 166*

JULIO PONCE

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitari La Fe.
Valencia, España.

Diagnóstico y tratamiento

Puntos clave

Los síntomas típicos (pirosis y regurgitación) en ausencia de síntomas o signos de alarma son suficientes para indicar tratamiento cuya efectividad servirá para reafirmar el diagnóstico de ERGE.

La endoscopia puede reservarse para las situaciones de incertidumbre diagnóstica (síntomas de alarma, diagnóstico diferencial con otras enfermedades) o ante la falta de respuesta a un tratamiento efectivo.

El máximo rendimiento de la pHmetría esofágica se obtiene en situaciones en las que falta evidencia objetiva de la enfermedad (ERGE no erosiva) y en casos de fracaso a tratamientos efectivos.

La mejor estrategia en la ERGE es el tratamiento antisecretores (IBP) para conseguir una remisión rápida de síntomas y cicatrización de esofagitis y después individualizar la dosis del IBP al mínimo necesario para el tratamiento a largo plazo.

La buena asociación que existe entre la remisión de los síntomas y la cicatrización de la esofagitis sirve para el seguimiento clínico de los pacientes (a corto y largo plazo), obviando la necesidad del control endoscópico.

El diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se basa en un síndrome clínico compatible, la evidencia de esofagitis péptica y/o la constatación de reflujo gastroesofágico patológico. Cuando el síndrome clínico es característico (pirosis y/o regurgitación), puede ser suficiente para establecer el diagnóstico, pero no hay indicadores sintomáticos para predecir la presencia de esofagitis. La inhibición de la secreción ácida gástrica es la base del tratamiento farmacológico; su eficacia se relaciona directamente con la potencia antisecretora del fármaco. La remisión de los síntomas con un ensayo terapéutico con agentes antisecretores tiene valor diagnóstico.

Aproximación diagnóstica

La ERGE tiene una presentación clínica heterogénea que, en la mayoría de los casos, es sintomática y tiene un impacto muy negativo sobre la calidad de vida. Cuando los síntomas son típicos (pirosis, regurgitación) y predominantes tienen valor para el diagnóstico. Se ha estimado que la pirosis tiene una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 0,73 y el 0,43, respectivamente, en la ERGE identificada por endoscopia (esofagitis) o pHmetría (exposición esofágica ácida anormal)¹; aunque en estudios previos, la sensibilidad fue más baja (menos del 0,50) y la especificidad más alta (hasta casi el 0,9)². El diagnóstico basado sólo en los síntomas típicos es aceptable para iniciar el tratamiento^{3,4}, cuya respuesta favorable reafirma la sospecha diagnóstica². Esta estrategia se considera segura en pacientes sin síntomas de alarma⁵ (fig. 1). En cambio, es obligado realizar exploraciones, en particular una endoscopia, para confirmar el diagnóstico de ERGE y excluir complicaciones u otros procesos patológicos en los pacientes que presentan síntomas o signos de alarma (fig. 2), aunque se ha cuestionado cuando la incertidumbre se debe a

la coexistencia de disfagia, síntoma que si bien refiere la gran mayoría de pacientes con cáncer de esófago, no es raro en la población general (14%) y es frecuente en los pacientes con ERGE (más del 30%) que responden muy pronto al tratamiento. No obstante debe investigarse, si la disfagia persiste o se agrava⁶.

La endoscopia tiene alta especificidad para el diagnóstico de esofagitis (próxima a 1), cuya presencia, cuando es característica (esofagitis péptica), asegura el diagnóstico (ERGE erosiva); en cambio, la ausencia de esofagitis no lo excluye (ERGE no erosiva). La sensibilidad diagnóstica de la endoscopia es mucho menor, quizá inferior a 0,5 porque, como mucho, la prevalencia de esofagitis que se estima en la población de pacientes con ERGE es menor al 50%. La sensibilidad diagnóstica aún disminuye más si la endoscopia se realiza en pacientes que reciben tratamiento antisecretores por la posibilidad elevada de falsos negativos, lo que no es raro en la práctica diaria. Hay diferentes clasificaciones para categorizar la gravedad de la esofagitis, como la de Los Ángeles, muy usada hoy día⁷ (tabla 1), pero no parece que tenga influencia en la elección del tratamiento médico⁸.

La pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas, única prueba capaz de cuantificar el reflujo gastroesofágico ácido, no es el *gold standar* deseado, ya que aun teniendo alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, distan de ser absolutas. Su máximo rendimiento diagnóstico se da: a) cuando el diagnóstico es incierto, que es el paradigma los casos de ERGE no erosiva y las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad; b) para investigar la mala respuesta a un tratamiento efectivo, médico o quirúrgico⁹. El valor diagnóstico del resultado positivo del ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (remisión de los síntomas) tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 0,78 y 0,54 cuando la referencia es el diagnóstico de ERGE por pHmetría esofágica, y de 0,68 y 0,46 cuando

Lectura rápida



Los síntomas típicos de la ERGE –pirosis y regurgitación- tienen valor diagnóstico y en ausencia de síntomas de alarma es aceptable iniciar un ensayo terapéutico.

La indicación de endoscopia es obligada en presencia de síntomas de alarma.

La endoscopia tiene alta especificidad diagnóstica; su sensibilidad es baja (probablemente inferior al 50%), tanto como lo es la prevalencia de esofagitis.

La pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas no tiene seguridad diagnóstica absoluta y, por tanto, no es la prueba de referencia deseada.

La respuesta positiva (remisión de síntomas) al ensayo terapéutico con IBP tiene valor diagnóstico en la ERGE.

La eficacia terapéutica, medida en tasa y velocidad de cicatrización de la esofagitis y de remisión de los síntomas, guarda relación directa con la inhibición que se consigue de la secreción ácida.

La potencia antisecretora de los IBP, superior a la de los antagonistas H₂, hace que sean los fármacos más eficaces y de primera elección para el tratamiento de la ERGE.

Administrados a las dosis recomendadas, todos los IBP disponibles tienen eficacia similar, excepto el esomeprazol, que se ha mostrado ligeramente superior.

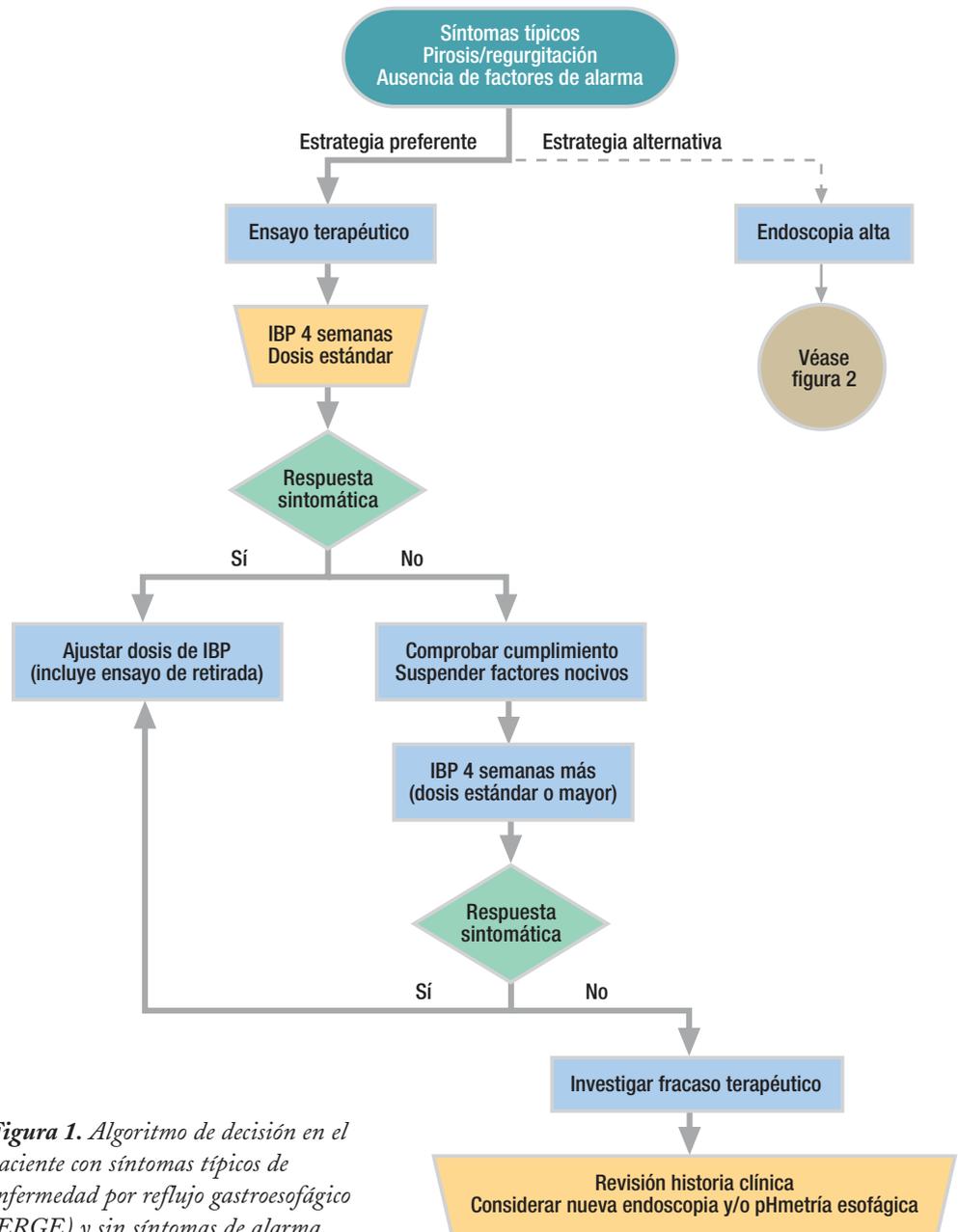


Figura 1. Algoritmo de decisión en el paciente con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y sin síntomas de alarma.

es por evidencia de esofagitis, pero el resultado negativo no excluye el diagnóstico de ERGE².

Tratamiento médico

La remisión de los síntomas y la cicatrización de la esofagitis, cuando existe, son los objetivos básicos del tratamiento de la ERGE. Se dispone de pruebas irrefutables de que la máxima eficacia se consigue con el tratamiento antisecretor y ello lo convierte en la primera línea terapéutica cualquiera que sea la forma clínica de la ERGE. A su vez, la eficacia terapéutica guarda relación directa con la potencia antisecretora del fármaco empleado^{10,11}; de ahí la ventaja de los IBP sobre los antagonistas H₂ cualquiera que sea la forma clínica de la ER-

GE; se han mostrado superiores en cuanto a las tasas y la velocidad de cicatrización de la esofagitis y a la remisión sintomática, así como en su impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes^{10,12-14}. Se estima que la mayor eficacia para la cicatrización de la esofagitis se consigue cuando se mantiene el pH gástrico por encima de 4 más de 16 horas del día¹⁵. La eficacia de distintos IBP disponibles administrados a la dosis diaria convencional (omeprazol, 20 mg; lansoprazol, 30 mg; pantoprazol, 40 mg; rabeprazol, 20 mg) es similar¹⁶⁻¹⁸. Se ha demostrado que el esomeprazol a la dosis recomendada (40 mg/día) es ligeramente superior en los ensayos clínicos comparativos con omeprazol^{19,20}, lansoprazol²¹ y pantoprazol²² con series amplias de pacientes con ERGE erosiva. La ventaja del esomeprazol fue

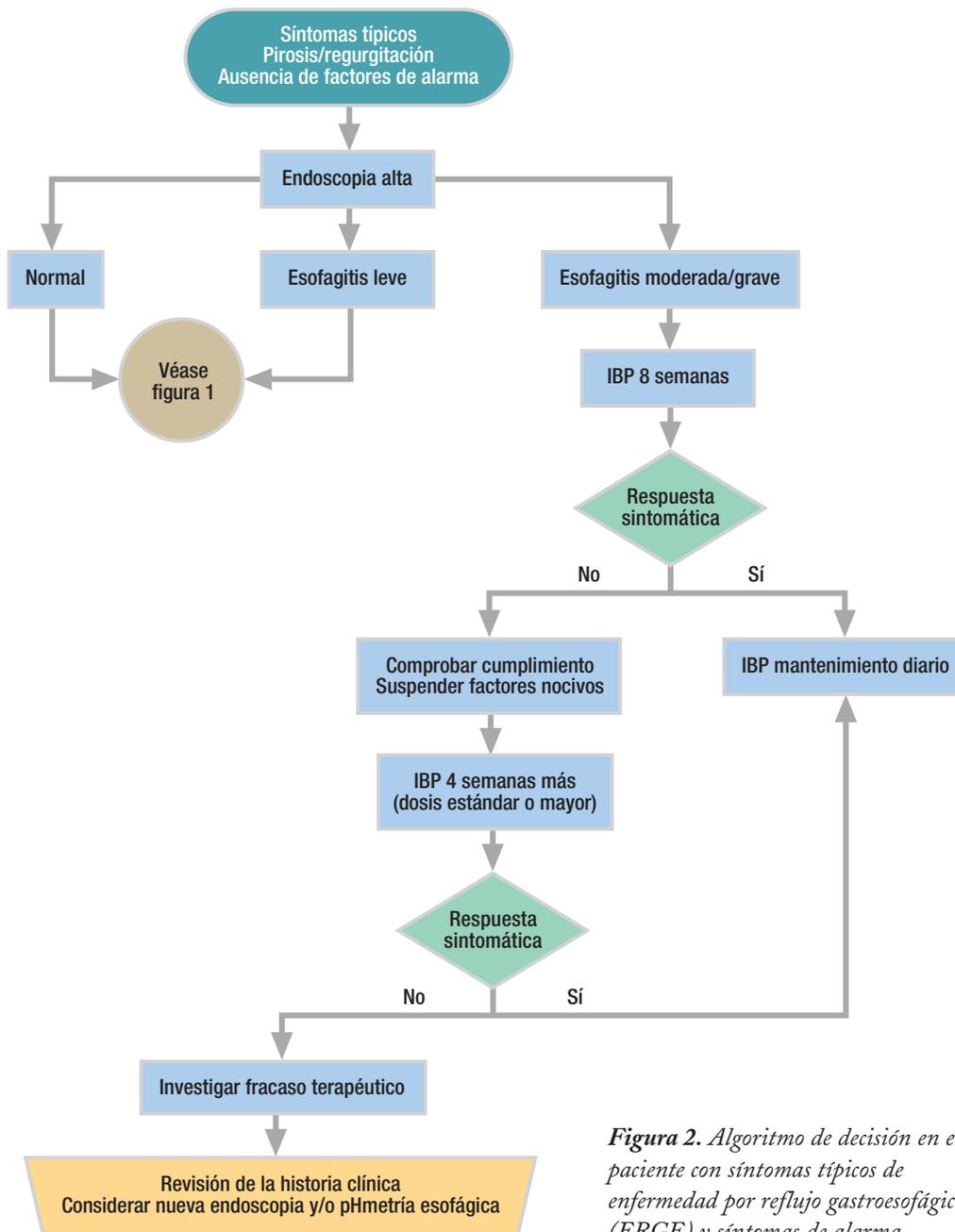


Figura 2. Algoritmo de decisión en el paciente con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y síntomas de alarma.

Lectura rápida



El tratamiento con IBP se optimiza si el fármaco se administra antes de una ingesta.

Las recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta de los pacientes son racionales, pero la evidencia sobre su eficacia es muy limitada.

Los alcalinos y los procinéticos han perdido vigencia para el tratamiento de la ERGE.

La remisión sintomática con el tratamiento médico predice bien la curación de la esofagitis y, en general, es necesario verificarla mediante endoscopia.

Los IBP son también los fármacos de elección para el tratamiento médico a largo plazo dirigido a evitar la recidiva sintomática y de la esofagitis.

Para evitar la recidiva de la esofagitis se precisa, en general, la administración diaria del IBP y, en algunos casos, a dosis superior de la convencional.

El tratamiento a demanda es eficaz y eficiente en los pacientes con ERGE leve.

El mantenimiento de la remisión sintomática durante el tratamiento a largo plazo predice bien la ausencia de recidiva de la esofagitis y hace innecesario el control endoscópico.



tanto mayor cuanto más grave era la esofagitis y se obtuvo una respuesta sintomática más rápida¹⁸. Un análisis conjunto hace ver que, en general, los pacientes quedan asintomáticos en una media de días que varía entre 5 y 10, y es destacable que al cabo de 4 semanas de tratamiento más del 20% todavía presenta pirosis. En cuanto a las tasas de cicatrización de la esofagitis, superan el 60% a las 4 semanas y el 80% a las 8 semanas, pero debe tenerse en cuenta que esas cifras son atribuibles al grupo y que varían según se constituya en cuanto a la gravedad de la esofagitis, pues la cicatrización es más lenta cuanto más grave es. El tratamiento con IBP se puede optimizar si se observan algunas normas en su administra-

ción. Tiene importancia que se tome prestando a una ingesta; si se hace antes de la comida del mediodía se consigue mayor inhibición de la secreción nocturna^{23,24}. Fraccionando la dosis total en dos tomas se obtiene mayor inhibición de la secreción ácida, manteniendo más tiempo el pH gástrico por encima de 4^{23,25-27}, aunque de manera general se suele recomendar una sola toma antes del desayuno en aras de un mejor cumplimiento, por lo que resulta efectivo en la mayoría de los pacientes. La hipótesis del escape ácido nocturno como causa de fracaso al tratamiento con IBP está cuestionada, tanto en cuanto a su importancia clínica como a la eficacia de asociar antagonistas H₂²⁸⁻³⁰.

Bibliografía recomendada

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 Suppl 2:S1-S16.

Documento que recoge las conclusiones alcanzadas en una reunión de expertos que evaluaron las principales estrategias clínicas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, analizando la evidencia científica disponible que fue categorizada para establecer el grado de las recomendaciones. Se consideran todos los aspectos de la enfermedad de relevancia clínica, con especial énfasis en el diagnóstico y el tratamiento.

Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrández J, Martínez G, et al. Guía de práctica clínica. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:85-110.

Guía de práctica clínica realizada bajo el auspicio de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y el Centro Cochrane Iberoamericano, que prefiere el tratamiento racional y eficiente de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, y categoriza la evidencia científica de que se dispone para la toma de decisiones clínicas.

Tabla 1. Clasificación de Los Angeles de la esofagitis endoscópica

Grado A. Una o más lesiones de la mucosa menores de 5 mm de longitud que no se extienden entre las crestas de dos pliegues de la mucosa

Grado B. Una o más lesiones de la mucosa mayores de 5 mm de longitud que no se extienden entre las crestas de dos pliegues de la mucosa

Grado C. Una o más lesiones de la mucosa que se extienden entre las crestas de dos o más pliegues de la mucosa, afectando a menos del 75% de la circunferencia esofágica

Grado D. Una o más lesiones de la mucosa que afectan, por lo menos, al 75% de la circunferencia esofágica

Otros agentes farmacológicos antaño utilizados han perdido vigencia. Los alcalinos han quedado limitados al tratamiento puntual de la pirosis; y los procinéticos, con los que se obtuvo una eficacia similar a la de los antagonistas H₂ para la cicatrización de la esofagitis leve, se han recomendado en pacientes con predominio de regurgitación, pero no hay evidencia científica al respecto. Las recomendaciones que se dictan sobre el estilo de vida y la dieta son racionales, pero la evidencia científica de su eficacia es muy limitada³¹.

La buena asociación entre la remisión de los síntomas (en particular la pirosis) y la cicatrización de la esofagitis sirve como indicador para valorar la respuesta terapéutica. Esto hace prescindible la endoscopia en el seguimiento de los pacientes para verificar la curación de la esofagitis, si bien es racional indicarla en los casos de esofagitis grave. La predicción de respuesta es menos fiable cuando en vez de remisión se produce un alivio sintomático³².

Los IBP también son los fármacos de elección para el tratamiento a largo plazo de la ERGE^{12,33}. El tratamiento de mantenimiento estándar consiste en la administración diaria del IBP a la dosis convencional, si bien en muchos pacientes puede ser suficiente una dosis menor (la mitad de la convencional)¹⁸ y en otros se sabe que precisarán dosis mayores para mantener la remisión³⁴. En los pacientes con ERGE no erosiva y con esofagitis leve se han ensayado modalidades de tratamiento a largo plazo que buscan reducir al mínimo necesario el consumo de IBP, con lo que se optimizaría la eficiencia³⁵. Es el caso del tratamiento intermitente, que consiste en administrar el IBP durante un corto

período (2-4 semanas) cuando se presenta la recidiva sintomática³⁶. La otra modalidad es el tratamiento a demanda^{37,38}, cuya intención es aleccionar al paciente para que consuma el IBP (una dosis al día) cuando lo precise. Estas formas de tratamiento que se han experimentado con todos los IBP disponibles—omeprazol^{39,40}, lansoprazol⁴⁰, pantoprazol⁴¹, rabeprazol^{38,42} y esomeprazol^{43,44}—han sido eficaces^{45,46} porque han reducido el consumo del fármaco, con un control sintomático adecuado, sin detrimento de su impacto sobre la calidad de vida^{38,47} y con buen grado de satisfacción por parte de los pacientes^{38,48}. El mantenimiento de la remisión sintomática con el tratamiento es un buen indicador de la ausencia de recidiva de la esofagitis³², y es innecesario realizar control endoscópico a los pacientes que se mantienen libres de síntomas durante el tratamiento.

En conclusión, la alta prevalencia de la ERGE, con los costes sanitarios que entraña, el valor del diagnóstico sintomático cuando se manifiesta de forma típica y la alta eficacia del tratamiento antisecreto, han sido argumentos sólidos para recomendar estrategias diagnósticas y terapéuticas eficientes y seguras que hacen prescindible las pruebas diagnósticas instrumentales en muchos pacientes y han resuelto la vieja polémica de tratamiento ascendente o descendente resuelta a favor del segundo, aconsejando una antisección potente con IBP de inicio para obtener la remisión rápida de los síntomas y la curación de la esofagitis para, después, individualizar el tratamiento a largo plazo a lo mínimo necesario^{4,35}.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johansson F, Jung-hard O, Lauritsen K, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1023-9.
2. ●● Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518-27.
3. Vakil N. Review article: test and treat or treat and test in reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:57-9.
4. Dent J, Talley NJ. Overview: initial and long-term management of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 1:53-7.
5. Kroes RM, Numans ME, Jones RH, de Wit NJ, Verheij TJM. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Comparison and evaluation of existing national guidelines and development of uniform European guidelines. *Eur J Gen Pract*. 1999;5:88-97.

Bibliografía recomendada

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;95:395-407.

Análisis de decisión en el que se comparan costes y beneficios de 6 estrategias de tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con síntomas típicos, que incluyen recomendaciones sobre el estilo de vida y el uso de alcalinos (que se toma como referencia), antagonistas H₂ e inhibidores de la bomba de protones, así como la utilización de la endoscopia en situaciones de fracaso terapéutico.

Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Economic considerations. Pharmacoeconomics. 2002;20:565-76.

Revisión sistemática de la literatura médica donde se analiza y se discuten las implicaciones económicas y su impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud del tratamiento farmacológico a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con antisecretores (antagonistas H₂ e inhibidores de la bomba de protones) administrados de forma discontinua (intermitente, a demanda).

6. ●● Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley N, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outposts. *Gut*. 2004;53 Suppl IV:iv1-iv24.
7. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum A, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles system. *Gut*. 1999;45:172-80.
8. Heading RC. Review article: diagnosis and clinical investigation of gastro-oesophageal reflux disease: a European view. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 8:9-13.
9. Kahrilas PJ, Quigley E. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996;110:1982-96.
10. 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;112:1798-810.
11. Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med*. 1999;159:649-57.
12. Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukaski N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1704-10.
13. Van Pinxteren B, Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Hungin APS, Bonis PA. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of the effect of acid-suppressant drugs in empirical treatment and in endoscopy-negative patients. *J Gen Intern Med*. 2003;18:755-63.
14. ● Prasad M, Rentz AM, Revicki DA. The impact of treatment for gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life: a literature review. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:769-90.
15. Hatlebakk JG. Review article: gastric acidity -comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 1:10-5.
16. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1729-36.
17. Klok RM, Postma MJ, Van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1237-45.
18. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:559-68.
19. Kahrilas PJ, Flak GW, Jonson 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;14:1249-58.
20. 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;96:656-65.
21. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:575-83.
22. Labenz J, Keeling N, Naucleér E, Eklund S. A comparison of esomeprazole 40 mg once-daily and pantoprazole 40 mg once-daily for the healing of reflux oesophagitis. *Gut*. 2003;52 Suppl VI: A241.
23. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1235-40.
24. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton-pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1267-72.
25. Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:709-14.
26. Pehlivanov ND, Olyaei M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:883-90.
27. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1105-10.
28. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002;122:625-32.
29. Ours TM, Fackler WK, Richter JE, Vaezi MF. Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:545-50.
30. Tutuian R, Katz Ph O, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:441-3.
31. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2692-7.
32. Sharma N, Donnellan C, Preston C, Delaney B, Duckett G, Moayyedi P. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials. *Gut*. 2004;53 Suppl IV:iv58-iv65.
33. 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;333:1106-10.
34. Klikenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW, Nelis F, Snel P, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med*. 1994;121:161-7.
35. ● Vakil N. Long-term strategies: a medico-economic perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:853-6.
36. Bardhan K, Müller Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux disease: intermittent treatment with omeprazole or ranitidine as a strategy for management. *Br Med J*. 1999;318:502-7.
37. Bytzer P. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life and patient satisfaction. *Dig Dis Sci*. 2004;49:931-6.
39. 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;13:907-14.
40. Johnsson F, Moum B, Vilien M, Grove O, Simren M, Thorning M. On-demand treatment in patients with oesophagitis and reflux symptoms: comparison of lansoprazole and omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:642-7.
41. Scholten T, Dekkers CPM, Schuetz K, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the Orion trial. *Gut*. 2002;51 Suppl 3: A165.
42. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D, on behalf of the trial investigators. Six-month on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptoms relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:181-8.
43. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:347-54.
44. Talley NJ, Venables TL, Green JRB, Armstrong D, O'Kane KPJ, Gaffier M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:857-63.
45. Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, Müller-Lissner S, Bigard MA, Borro G, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:483-7.
46. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. Comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:267-77.
47. Wiklund I, Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastroesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multi-center clinical trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30:19-27.
48. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, Mckeith D, Anderson M, Vearer D, et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:657-65.