

MANEJO DEL PACIENTE CON ERGE. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. ACTUALIZACIÓN 2008

Mercè Marzo^{a,*}, Ricard Carrillo^b, Juan José Mascort^c, Pablo Alonso^c, Fermín Mearin^d, Julio Ponce^d, Juan Ferrándiz^a, Miren Fernández^c, Gerardo Martínez^a, Manuel Sáez^a, Xavier Bonfill^c y Josep Maria Piqué^d y Grupo de Trabajo de la GPC sobre ERGE[♦]

^aSociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

^bABS La Florida Sud, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^cCentro Cochrane Iberoamericano

^dAsociación Española de Gastroenterología (AEG)

1. Introducción

1.1. ANTECEDENTES

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema de salud frecuente¹. Los síntomas típicos, la pirosis y la regurgitación, son muy frecuentes en la población general y se estima que los sufren cada mes el 25% de los adultos del mundo occidental, cada semana el 12% y a diario el 5%². Según datos de un reciente estudio la prevalencia de ERGE entre la población española se estima en un 15% (IC95%: 13,2–16,2), con una prevalencia mensual de pirosis del 32% y de regurgitación del 22%³. En la atención primaria (AP) de los países occidentales, la ERGE representa el 5% de las consultas⁴.

La ERGE es una enfermedad generalmente benigna, pero la persistencia e intensidad de sus síntomas puede ocasionar una morbilidad considerable. Las personas con ERGE tienen

una peor calidad de vida que la población general y este deterioro repercute en el ámbito social, laboral y psicológico de los pacientes afectados, sobre todo cuando los síntomas son graves u ocurren por la noche e interfieren el sueño^{5,6}. El esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago son complicaciones de la ERGE muy poco frecuentes².

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La guía de práctica clínica (GPC) sobre el manejo de la ERGE fue priorizada por la gran prevalencia de ERGE en la población general y por las repercusiones que conlleva en los pacientes afectados. Además, el consumo de recursos que ocasionan las consultas, la prescripción de fármacos, las endoscopias y otras exploraciones complementarias que se realizan y los días de trabajo perdidos, la convierten en una enfermedad de gran interés para el sistema sanitario.

Esta guía pretende ser un referente en la práctica clínica para que los pacientes con ERGE, con independencia del centro o al médico que hayan acudido, sean diagnosticados y tratados de forma similar. La diseminación e implantación de las recomendaciones propuestas tienen como objetivo ayudar a conseguir unos resultados clínicos óptimos.

Las características de esta enfermedad hacen necesaria una adecuada coordinación entre niveles asistenciales, médicos de AP y médicos especialistas del aparato digestivo. La guía es un instrumento para homogeneizar los criterios de actuación y crear un clima fluido de comunicación y de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmarzoc@gencat.cat (M. Marzo).

♦Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con ERGE. Guía de Práctica Clínica. Actualización 2008. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano: 2008 Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica de Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. Edita Elsevier España, S.L.

entendimiento entre los diferentes profesionales que atienden a personas con esta enfermedad. Consideramos que los pacientes con ERGE, los profesionales de la salud, los gestores sanitarios y los políticos y la sociedad en general han de tener acceso a GPC que permitan contrastar la calidad y la eficiencia de la atención sanitaria.

1.3. OBJETIVOS

La finalidad de esta GPC es generar unas recomendaciones actualizadas acerca del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con síntomas de ERGE, tanto en AP como en atención especializada (AE). Este objetivo supone mantener un equilibrio razonable a la hora de realizar pruebas diagnósticas, seleccionar el tratamiento y/o hacer derivaciones al especialista.

Las recomendaciones y estrategias propuestas no son aplicables a mujeres embarazadas, ni a los pacientes menores de 18 años. Las preguntas a las que quiere dar respuesta esta guía están especificadas al inicio de cada capítulo.

1.4. ACTUALIZACIÓN

En la actualización de esta guía las preguntas se han reformulado de forma explícita, siguiendo el modelo PICO (Paciente, Intervención, Comparación y resultado [*Outcome*])⁷. Se han revisado las evidencias científicas disponibles desde el año 2001 hasta marzo de 2007, siguiendo las estrategias de búsqueda previamente diseñadas.

En esta nueva versión se ha mantenido la estructura original de la guía y se ha profundizado en algunos temas no tratados previamente. Por ejemplo, se ha dedicado un capítulo a la revisión del papel de las manifestaciones extraesofágicas más comunes y se han incluido aspectos de su diagnóstico y tratamiento. También se ha revisado con mayor profundidad la definición, la historia natural de la ERGE, el riesgo de padecer esófago de Barrett y adenocarcinoma, así como las posibles actuaciones de vigilancia.

La guía se revisará en el año 2011, o con anterioridad si existieran nuevas evidencias científicas importantes. Cualquier modificación relevante durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico.

1.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer los niveles de evidencia y grados de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas se ha utilizado el sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine). Su última versión es de mayo de 2001 y se puede consultar en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels.

Tal como ya comentamos en la primera versión de esta guía, nuestro grupo de trabajo se adaptaría a las nuevas clasificaciones propuestas. Con la experiencia ya adquirida nos ha parecido importante empezar a introducir algunos de los criterios propuestos en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)⁸. El sistema GRADE se puede aplicar a una

amplia variedad de intervenciones y contextos, y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. En este sentido, para llevar a cabo los juicios acerca de la fuerza de las recomendaciones, a diferencia de la versión previa, hemos considerado además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la aplicabilidad y el riesgo basal de la población de interés. Así mismo, no se han formulado ni graduado recomendaciones en los apartados donde no era necesario (p. ej., en la etiología), y en estos casos únicamente se describe la calidad de la evidencia.

2. Definición, clasificación y manifestaciones clínicas

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿En qué consiste la ERGE?
- ¿Qué síndromes y entidades incluye la ERGE?
- ¿Cuáles son los síntomas característicos de la ERGE?
- ¿Qué otros síntomas esofágicos y extraesofágicos pueden estar asociados a la ERGE?
- ¿Qué síntomas de alarma ayudan a identificar a los pacientes con complicaciones de ERGE?

Con frecuencia las personas pueden experimentar reflujo gastroesofágico alguna vez a lo largo de la vida. En las personas sanas, el reflujo del aire (eructos) se produce durante la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior provocado por la distensión del estómago. Durante estos episodios puede pasar comida ingerida y ácido gástrico al esófago. Se considera ERGE cuando el paso del contenido gástrico al esófago produce síntomas o daña la mucosa⁹.

2.1. DEFINICIÓN

Recientemente un grupo de consenso internacional ha propuesto una nueva definición de ERGE (definición de Montreal). Para su desarrollo se ha seguido un proceso Delphi, basándose en revisiones sistemáticas (RS) de la literatura¹⁰. En esta definición, de forma pragmática, la ERGE se considera como la “condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones” (fig. 1)¹⁰. El término molestias es la traducción de la palabra inglesa *troublesome*, que fue incluida en la definición porque describe satisfactoriamente el punto de vista del paciente, admite una buena traducción en la mayoría de idiomas y tiene en cuenta que los síntomas repercuten en los pacientes de manera variable.

La ERGE se asocia en general de forma significativa con una reducción de la calidad de vida y la anterior definición incluía este término: presencia de esofagitis causada por el reflujo y/o de síntomas de reflujo que perjudican la calidad de vida, y/o la existencia de riesgo de complicaciones a largo plazo^{11,12}. No obstante, determinar hasta qué punto la presencia de los síntomas de la ERGE perjudica la calidad de vida no es fácil¹². Un estudio muestra que el 90% de los pacientes tratados de ERGE aceptan que tienen un buen control de la enfermedad cuando presentan síntomas leves un día a la semana, porcentaje que pasa a ser del 35% cuando

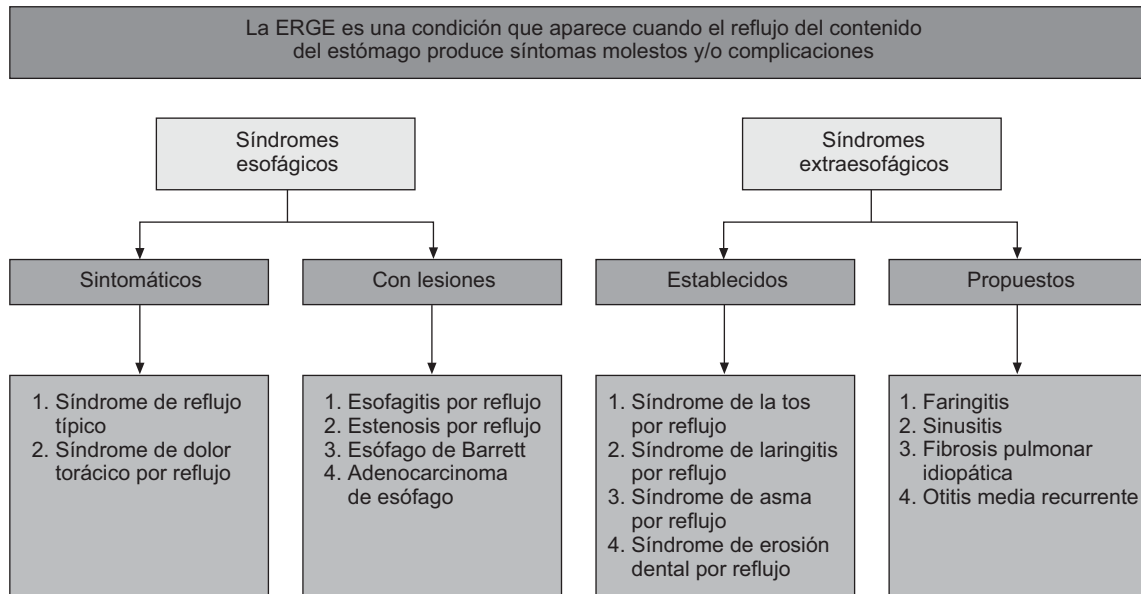


Figura 1 Definición de ERGE y síndromes constituyentes.

los síntomas se presentan entre 2 y 4 días por semana¹³. Para algunos autores los resultados de este estudio justifican situar el punto de corte en que la ERGE perjudica la calidad de vida en dos o más episodios de síntomas por semana^{2,11}. [Estudios de pronóstico (2c)]

Los nuevos criterios Roma III reafirman la diferencia entre ERGE y los trastornos funcionales del esófago¹⁴.

2.2. CLASIFICACIÓN

La ERGE se puede manifestar con síntomas, con lesiones de la mucosa esofágica o con la presencia simultánea de síntomas y de lesiones¹². La gravedad y duración de los síntomas por reflujo y los hallazgos en la endoscopia y la exposición del esófago al ácido no muestran una relación directa^{2,9}. [Estudios de historia natural (2c)]

Los resultados de la endoscopia clasifican a la ERGE en enfermedad por reflujo con esofagitis (ERGE erosiva) y enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (ERGE no erosiva)^{2,15}. [Estudios de historia natural (2c)]. Se estima que alrededor del 30–70% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presentan ninguna lesión en el momento en el que realiza la endoscopia¹².

En el consenso de Montreal se aprobó un cambio conceptual en la clasificación de las manifestaciones y síndromes relacionados con la ERGE. Las manifestaciones se han dividido en síndromes esofágicos y extraesofágicos

(fig. 1). Estos síndromes, a la vez, quedan constituidos por otros síndromes y entidades¹⁰. Los pacientes con síntomas esofágicos no investigados y/o sin constatación de lesión esofágica presentan síndromes esofágicos sintomáticos y cuando se constata la lesión se considera que presentan síndromes esofágicos con lesiones de la mucosa¹⁰.

2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de molestias ocasionadas por la pirosis y/o la regurgitación¹⁰, que son los síntomas característicos de ERGE¹⁶. [Estudio de prevalencia de síntomas (2a)]. El término de pirosis (*heartburn*) describe la sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal¹⁰ y el de regurgitación, la sensación de retorno del contenido gástrico a la boca y a la hipofaringe¹⁰. Otros síntomas que pueden acompañar al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño¹⁰. En el apartado 6.1 se describe el valor diagnóstico de los síntomas típicos de la ERGE. [Estudios de prevalencia de síntomas (2b)]

Antes del consenso de Montreal¹⁰, la pirosis se definía como la sensación de ardor o quemazón que se origina en el estómago o bajo tórax y que asciende hacia el cuello y la regurgitación como el retorno sin esfuerzo del contenido

Evidencias sobre la definición, clasificación y manifestaciones clínicas

- La ERGE se define como “la condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones” (*Consenso internacional*).
- Los pacientes presentan una peor calidad de vida cuando los síntomas de reflujo son moderados y/o éstos se presenta dos o más veces por semana. (*Estudios de historia natural 2c*).
- La ERGE se manifiesta con síntomas (esofágicos y extraesofágicos), con lesiones de la mucosa esofágica, o con síntomas y lesiones (*Estudio de historia natural 2c*).

gástrico al esófago y con frecuencia a la boca¹⁷. [Estudios de prevalencia de síntomas (2b)]

La ERGE puede causar episodios de dolor torácico no cardíaco (DTNC) y esta forma de presentación define al síndrome de dolor torácico por reflujo¹⁰ (véase capítulo 5). El porcentaje de pacientes con dolor torácico de origen esofágico varía ampliamente entre los diferentes estudios. En un estudio de personas con dolor torácico en AP se estimó que la enfermedad isquémica del corazón se descarta en el 83% y que la mayoría de veces el dolor es de causa muscular y en el 10% de origen esofágico^{10,18}. [Estudios de prevalencia de síntomas (2b)]

La disfagia (sensación de que existe dificultad para que los alimentos pasen de la boca al estómago) es un síntoma que no es raro en pacientes con esofagitis. Cuando la disfagia es persistente y/o progresiva se debe considerar síntoma de alarma de estenosis y/o cáncer de esófago (véase capítulo 4). [Estudios de prevalencia de síntomas (2c)]. El vómito persistente, la hemorragia gastrointestinal, la anemia ferropénica, la pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable son otros síntomas y signos de alarma que se deben evaluar^{9,19}.

Una RS de estudios observacionales retrospectivos muestra que 3 de cada 4 personas con cáncer gastrointestinal presentan síntomas de alarma en el momento del diagnóstico²⁰. [Estudios de complicaciones (2b)]. Sin embargo, una reciente RS estima que la sensibilidad de los síntomas de alarma varía entre el 0 y el 83% y la especificidad entre el 40 y el 98%, aunque con estudios muy heterogéneos¹⁷. Por otro lado, el diagnóstico de cáncer gastrointestinal sólo se alcanzó en el 4% de los pacientes que cumplían criterios de derivación por síntomas de alarma dentro del programa de diagnóstico rápido del cáncer en Reino Unido y el de enfermedad benigna (úlceras, estenosis, esofagitis importante) en el 13%²¹. [Estudios de diagnóstico (2c)]

3. Epidemiología de la ERGE

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿Cuál es la incidencia y la prevalencia de la ERGE en nuestro entorno?
- ¿Cómo influye la historia natural de la ERGE en la respuesta al tratamiento y en el riesgo de complicaciones?
- ¿Qué factores de riesgo/protección se asocian a la ERGE?

Los datos epidemiológicos sobre la magnitud de la ERGE son difíciles de contrastar ya que los estudios internacionales disponibles no han utilizado la misma definición (véase apartado 2.1)^{1,2}. Los resultados de los estudios también se encuentran influidos por la descripción de los síntomas y la comprensión de las preguntas de la anamnesis por parte de los pacientes²⁴. Además no se dispone de una prueba diagnóstica de referencia (patrón de oro) (véase apartado 6).

3.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

3.1.1. PREVALENCIA

Según una RS y teniendo en cuenta como definición la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana, la prevalencia de ERGE en América del Norte (19,8–20%) y Europa (9,8–18%) es similar, aunque posiblemente sea inferior en los países del sur de Europa¹. En los países asiáticos la prevalencia es menor (2,5–4,8%)¹. Cuando se tiene en cuenta sólo la pirosis las diferencias son mayores (prevalencias de 13,2–27% en América del Norte y de 7,7–15% en Europa) y desaparecen cuando sólo se tiene en cuenta la regurgitación (prevalencias de 6,3–16% en América del Norte y 6,6–15% en Europa)¹. [Estudios de prevalencia (2a)]

Esta RS incluye un estudio realizado en España mediante encuesta telefónica a una muestra representativa de la

Evidencias sobre las manifestaciones clínicas

- El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de molestias ocasionadas por la pirosis y la regurgitación (*Estudios de prevalencia de síntomas 2a*).
- Otros síntomas que acompañan al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño (*Estudios de prevalencia de síntomas 2b*).
- La ERGE puede ocasionar episodios de dolor torácico no cardíaco. Este síntoma define al síndrome de dolor torácico por reflujo (*Estudios de prevalencia de síntomas 2b*).
- La disfagia ocurre en una proporción pequeña de pacientes con lesiones esofágicas (*Estudios de prevalencia de síntomas 2c*).
- Los síntomas de alarma son: disfagia persistente y/o progresiva, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable (*Estudios de prevalencia de síntomas 2c*).
- Los síntomas de alarma tienen un limitado valor predictivo para descartar cáncer gastrointestinal (*Estudios de diagnóstico 2c*).

Tradicionalmente los eructos, la náusea, la hipersalivación, el hipo, la sensación de globo (nudo) en la garganta, el dolor de garganta y la odinofagia (dolor al tragar) se han considerado síntomas atípicos de ERGE^{2,22}, siendo su prevalencia muy elevada²³. Estos síntomas forman parte de los síndromes extraesofágicos ya establecidos o propuestos en la clasificación de Montreal (fig. 1)¹⁰ (véase capítulo 5). [Estudios de prevalencia de síntomas (2b)]

población general de 40 a 79 años y en el que la prevalencia semanal estimada de síntomas fue del 9,8%²⁵. [Estudios de prevalencia (2a)]. Otro estudio en nuestro país realizado en población general adulta estimó una prevalencia de ERGE más elevada (síntomas al menos 2 veces por semana) del 15%³.

Datos de una RS muestran que la prevalencia de ERGE se ha incrementado en las dos últimas décadas. Esta tendencia

al aumento podría contribuir en un futuro al incremento en la incidencia de las complicaciones asociadas a la ERGE²⁶. [Estudios de prevalencia (2a)]

Se dispone de pocos estudios de prevalencia de esofagitis en la población general. En una muestra de 1.000 personas de entre 20 y 81 años procedentes de dos municipios de Suecia a las que se realizó una endoscopia, el 40% refirió síntomas de ERGE y el 15,5% presentaba esofagitis. Entre las

La importancia y duración de los síntomas guarda poca relación con la presencia y gravedad de la esofagitis^{2,9}. [Estudios de historia natural (2c)]. Como explicación a las distintas formas de presentación y curso clínico de la ERGE se argumenta que existen diferencias fisiológicas del esófago y distintas respuestas de la mucosa al reflujo ácido⁹. De este modo, los pacientes con endoscopia negativa a menudo presentan síntomas intensos y atípicos y la respuesta al

Evidencias sobre la la historia natural

- La ERGE es una enfermedad de carácter crónico que presenta síntomas episódicos de intensidad variable y periodos intermitentes de remisión (*Estudios de historia natural 2c*).
- La gravedad y duración de los síntomas de la ERGE no se relacionan con la presencia y gravedad de las lesiones del estómago (*Estudios de historia natural 2c*).

personas con síntomas de ERGE, la esofagitis estaba presente en el 24,5% y el 36,8% de las personas con esofagitis no referían síntomas²⁷. [Estudios de prevalencia (3b)]

3.1.2. INCIDENCIA

Los estudios de incidencia presentan limitaciones, ya que no todos ellos utilizan la misma definición de ERGE y además no toda la población consulta por estos síntomas^{1,28}. Según

tratamiento puede ser incompleta. Los pacientes con esofagitis presentan síntomas típicos que responden a la supresión ácida y muestran una curación de las lesiones. Los pacientes con metaplasia columnar del esófago de Barrett, a pesar del tiempo de exposición de la mucosa al ácido, no presentan síntomas, o éstos son leves, ya que el revestimiento epitelial de la columnar es relativamente insensible al ácido⁹.

Evidencias sobre la magnitud del problema

- En España, la prevalencia de ERGE se estima entre el 10 y el 15%, cifra que se sitúa un poco por debajo de la media de los países de Europa y de América del Norte y por encima de los de Asia (*Estudios de prevalencia 2a*).
- La prevalencia del ERGE ha aumentado en las últimas décadas (*Estudios de prevalencia 2a*).

diversos estudios, entre 6 y 8 de cada 10 personas con síntomas de ERGE nunca consultan a su médico²⁴. En Reino Unido, entre la población general de 2 a 79 años atendida en las consultas del médico de familia se estima una incidencia de ERGE de 4,5 por 1.000 personas al año (IC95%: 4,4–4,7)²⁹. Otro estudio prospectivo realizado en EE.UU. estimó una incidencia de 5,4 casos por 1.000 personas al año³⁰. [Estudios de incidencia (2b)]

3.2. HISTORIA NATURAL

La ERGE se considera una enfermedad de carácter crónico con síntomas episódicos de intensidad variable y periodos intermitentes de remisión. Se trata de una enfermedad benigna, aunque en ocasiones la persistencia e intensidad de los síntomas pueden interferir con las actividades de la vida diaria y ocasionar una importante morbilidad. [Estudios de historia natural (2c)]

Tradicionalmente la ERGE se ha considerado una entidad que presenta diferentes respuestas según la duración y gravedad del reflujo. Este modelo se basa en la lesión de la mucosa esofágica y su grado de afectación y entre los posibles hallazgos se incluyen desde una mucosa normal (enfermedad por reflujo no erosiva) hasta una lesión cancerosa, y situaciones intermedias de esofagitis moderada, grave y metaplasia⁹.

3.3. FACTORES DE RIESGO Y/O PROTECCIÓN

En las personas con ERGE contribuyen al desarrollo de la enfermedad diversos factores genéticos y adquiridos.

3.3.1. FACTORES PERSONALES Y DEMOGRÁFICOS

Algunos estudios sugieren que la edad constituye un factor de riesgo de ERGE pero la mayoría de estudios de casos y controles no confirman esta asociación^{2,31}. [Estudios de etiología (3a)]. Los resultados de una RS muestran que la prevalencia de pirosis es similar en ambos sexos²⁸. No obstante, los estudios en los que se ha realizado endoscopia señalan que ser varón es un factor de riesgo para desarrollar esofagitis por reflujo². [Estudios de etiología (2a)]. La menor prevalencia de ERGE en las poblaciones asiáticas sugiere que las diferencias raciales y étnicas podrían estar asociadas a la enfermedad, aunque esto se ha de interpretar con cautela por la dificultad de comparar estudios con diferentes definiciones y metodologías³². La pirosis es un síntoma frecuente en el embarazo³³. [Estudios de etiología (2a)].

3.3.2. OBESIDAD

Los resultados de dos RS de estudios transversales encuentran una asociación significativa entre obesidad y síntomas de ERGE y presentan un gradiente según el índice de masa corporal (IMC), aunque los estudios incluidos no son homogéneos^{34,35}. [Estudios de etiología (2b)]. Para un IMC

de 25–29 kg/m² la *odds ratio* se estima de 1,43 (IC95%: 1,15–1,77) y cuando es >30 kg/m² de 1,94 (IC95%: 1,46–2,56). En el estudio de la cohorte del Nurses Health Study se observa un gradiente similar³⁶. En este estudio se muestra que las mujeres con peso normal que incrementan su IMC, comparado con la alternativa de sin cambios en el peso, también se asocia a un incremento de la frecuencia de síntomas de ERGE³⁶. [Estudios de etiología (2b)]

Los estudios realizados en España muestran resultados similares. En un estudio se observa una elevada prevalencia de síntomas de ERGE y/o esofagitis en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)³⁷. Otro estudio realizado mediante encuesta telefónica observa que el incremento de peso con independencia del IMC se relaciona con una mayor prevalencia de ERGE³⁸.

Se desconoce el mecanismo por el cual la obesidad puede causar reflujo. Entre las personas obesas existe un mayor riesgo de hernia de hiato, pero no está claro si la hernia de hiato explica este aumento de reflujo^{34,39}.

3.3.3. FACTORES DIETÉTICOS

Los estudios disponibles muestran que los cítricos, las bebidas carbonatadas, el café, la cafeína, el chocolate, la cebolla y otras especias, las comidas ricas en grasas, la menta y la hierbabuena presentan resultados contradictorios y no concluyentes⁴⁰. [Estudios de etiología (2b)]. Un estudio de casos y controles encuentra que la ingesta de sal (alimentos salados, sal extra) presenta una asociación dosis-respuesta con los síntomas de ERGE³¹. Este estudio también muestra una reducción dependiente de la dosis de los síntomas de reflujo al aumentar el contenido de fibra en los diferentes tipos de pan consumidos³¹. [Estudios de etiología (3b)]

Los estudios disponibles sobre las comidas copiosas y las comidas tomadas a última hora antes de acostarse y la aparición de reflujo posprandial son limitados y poco concluyentes⁴⁰. [Estudios de etiología (3a)]

3.3.4. EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico intenso se considera un factor de riesgo que exacerba los síntomas de la ERGE⁴¹. No obstante, un estudio de casos y controles muestra que el ejercicio físico regular semanal, de 30 o más minutos al día, podría ser una medida protectora, aunque los resultados no muestran relación dosis-respuesta³¹. [Estudios de etiología (3b)]

3.3.5. TABACO

El consumo de tabaco como factor de riesgo en la ERGE presenta resultados contradictorios entre los diferentes estudios disponibles^{2,9}. Un estudio de casos y controles muestra que en las personas que han fumado diariamente durante más de 20 años el consumo de tabaco se relaciona a un incremento de los síntomas de ERGE (OR = 1,7 [IC95%: 1,4–2,0]), comparado con las que fuman diariamente desde hace menos de un año³¹. [Estudios de etiología (3a)]

3.3.6. ALCOHOL

Aunque algunos estudios presentan asociación entre el consumo de alcohol y los síntomas de la ERGE, los estudios prospectivos de mayor tamaño y multicéntricos realizados en

diversos países no confirman esta asociación^{2,40}. [Estudios de etiología (2b)]

3.3.7. MEDICAMENTOS

Existe un grupo heterogéneo de medicamentos que se asocian a ERGE^{9,42}. Algunos medicamentos disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior (bloqueadores de los canales del calcio, anticolinérgicos, aminofilinas y nitratos) y otros disminuyen el tránsito gastrointestinal (opiáceos y esteroides). El consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está relacionado con erosiones esofágicas o con el desarrollo de estenosis, aunque su contribución en la patogenia de la ERGE no está clara⁴³. [Estudios de etiología (2b)]

3.3.8. HERNIA DE HIATO

La hernia de hiato y su relación con la ERGE es un tema discutido. Inicialmente se pensó que la hernia estaba presente en los pacientes con ERGE y posteriormente se consideró un hallazgo casual. En la actualidad se piensa que la hernia de hiato por deslizamiento modifica tanto la anatomía como la fisiología del mecanismo antirreflujo, lo cual contribuye a lesionar la mucosa del esófago, en particular en los pacientes con ERGE grave^{9,44}. [Estudios de etiología (2b)]

3.3.9. POSICIÓN DE DECÚBITO Y ELEVACIÓN DE LA CABECERA DE LA CAMA

Diversos estudios muestran que el reflujo aumenta al estar en posición de decúbito sobre el lado derecho⁴⁰. [Estudios de etiología (2b)]. Los pacientes que duermen con la cabecera de la cama elevada presentan menos episodios de reflujo que los que duermen en posición plana, aunque no todos los estudios muestran una asociación clara⁴⁰. [Estudios de etiología (2b)]

3.3.10. INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Los estudios epidemiológicos incluidos en las diversas RS de casos y controles encuentran una asociación negativa entre la infección por *H. pylori* y la ERGE y sus complicaciones^{45,46}. La tendencia epidemiológica opuesta entre enfermedades gastroduodenales (en descenso) y esofágicas (en aumento) en los países donde la infección por *H. pylori* está en descenso es compatible con un papel doble de la bacteria que podría actuar como factor de riesgo en la enfermedad ulcerosa y el cáncer gástrico y a la vez como factor protector en la ERGE y sus complicaciones⁴⁵. [Estudios de etiología (3a)]

H. pylori puede inhibir o exacerbar el reflujo ácido dependiendo de cómo afecte la infección al estómago^{9,46}. La gastritis distal incrementa la producción de ácido gástrico y en este caso la erradicación de *H. pylori* reduciría el riesgo de úlcera péptica y también la producción de reflujo ácido⁹. Contrariamente, la gastritis atrófica generalizada disminuye la producción de ácido gástrico y en este caso la erradicación puede incrementar la gravedad del reflujo⁹. En la práctica la erradicación del *H. pylori* no parece inducir la aparición de una ERGE⁴⁵ y dos ECA que comparan la erradicación del *H. pylori* frente a placebo encuentran que los síntomas de la ERGE no empeoran⁴⁷. A pesar de los posibles efectos negativos potenciales sobre la ERGE, la mayoría de autores

recomiendan la erradicación de *H. pylori* basándose en los beneficios de la erradicación en la úlcera y el cáncer gástrico⁴⁷.

carcinoma y las posibles estrategias de vigilancia. No es objetivo de esta guía revisar las evidencias sobre diagnóstico y tratamiento de estas dos entidades.

Evidencias sobre los factores de riesgo (Estudios de etiología)

- La edad (3a), el sexo (2a) y las diferencias raciales y étnicas (2a) no son factores de riesgo claramente significativos de ERGE.
- La obesidad es factor de riesgo de ERGE con un gradiente de asociación con el IMC (2b). El aumento de peso con independencia del IMC también se asocia a la ERGE (2b).
- La mayoría de alimentos estudiados (consúltese el texto) (2b) y las comidas abundantes y tomadas antes de acostarse (3a), no se asocian de forma importante con síntomas de ERGE.
- El ejercicio físico intenso puede exacerbar la ERGE y el moderado podría ser un factor protector, aunque la evidencia disponible es escasa (3b).
- El consumo de tabaco es un factor de riesgo y existe un gradiente de asociación relacionado con el tiempo de consumo (3a).
- No se ha confirmado una asociación clara entre consumo de alcohol y ERGE (2b).
- Determinados fármacos (consúltese el texto) pueden empeorar los síntomas de ERGE (2b).
- La hernia de hiato por deslizamiento se asocia con los síntomas de ERGE (2b).
- Dormir en posición de decúbito sobre el lado derecho es un factor de riesgo de ERGE, (2b) y elevar la cabecera de la cama unos centímetros podría ser un factor de protección (2b).
- En pacientes con ERGE no está justificado investigar ni erradicar la infección por *H. pylori* a no ser por la presencia de otra enfermedad asociada que lo justifique (3a).
- Los factores genéticos están presentes en la ERGE (2b).

Las recomendaciones que se derivan de la evaluación de las evidencias sobre factores de riesgo se presentan en el apartado sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas del capítulo 7.1 sobre tratamiento.

3.3.11. FACTORES GENÉTICOS

La prevalencia de ERGE es más elevada entre los familiares de las personas afectadas y entre gemelos idénticos que entre gemelos no idénticos^{1,2,9}. Los registros de gemelos sugieren que entre el 31 y el 43% de los casos de ERGE se deben a factores genéticos^{48,49}. [Estudios de etiología (2b)]

4. Complicaciones

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿Cuáles son las complicaciones esofágicas de la ERGE?
- En los pacientes con ERGE, ¿se debería hacer vigilancia mediante endoscopia de cribado para prevenir el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago?
- En los pacientes con esófago de Barrett, ¿se debería vigilar mediante endoscopias de cribado para prevenir el adenocarcinoma de esófago?

Las complicaciones esofágicas de la ERGE son esofagitis, hemorragia, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma^{2,50}. La esofagitis por reflujo representa la consecuencia más común entre las lesiones del esófago¹⁷ (véanse capítulo 6 y anexo 3). La estenosis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma son manifestaciones muy poco frecuentes¹⁷. La hemorragia en pacientes con ERGE es rara y puede ocurrir en pacientes que presentan úlcera esofágica¹⁷.

En este capítulo se sintetizan las evidencias disponibles sobre el riesgo de presentar esófago de Barrett y adeno-

4.1. ESÓFAGO DE BARRETT

El esófago de Barrett se define por la sustitución parcial de las células del epitelio normal escamoso por células columnares (metaplasma intestinal) en la unión gastroesofágica proximal¹⁷. Aunque no todos los autores están de acuerdo, en el diagnóstico de esófago de Barrett no sólo se requiere la descripción endoscópica, sino también la confirmación histológica¹⁷. El término endoscopia con sospecha de metaplasia esofágica (ESME) describe los hallazgos endoscópicos a la espera de una confirmación histológica¹⁷. [Estudios de prevalencia (2b)]

Los síntomas de reflujo son un factor de riesgo para el esófago de Barrett, aunque las personas diagnosticadas no siempre tienen antecedentes de reflujo y sólo una minoría de pacientes con ERGE llegarán a desarrollar esófago de Barrett⁵¹. [Estudios de etiología (2c)]. El esófago de Barrett está aumentando⁵² y es más frecuente en las personas mayores, con una edad promedio de presentación de 63 años⁵⁰. [Estudios de etiología (2c)]. Los resultados de una RS hallan una *ratio* varón/mujer de 1,96/1⁵³. Los estudios observacionales identifican también como factores de riesgo la raza blanca y el nivel socioeconómico alto⁵⁴. [Estudios de etiología (2a)]

Las personas con esófago de Barrett con metaplasia intestinal confirmada presentan el mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, aunque éste, en términos absolutos, es muy bajo (1 por 1.000)^{17,50,53}. [Estudios de complicaciones (2c)]. Los resultados de una RS sobre quimioprevención señalan que el ácido acetilsalicílico y los AINE podrían ser eficaces en la prevención de este cáncer⁵⁵. [Estudios de tratamiento (1b)]

Diversas RS a partir de estudios no aleatorios encuentran que los programas de vigilancia del esófago de Barrett

(cribado con endoscopia) no son efectivos^{50,53,56}. A pesar de que las neoplasias identificadas a través de una vigilancia intensiva se diagnostiquen en etapas más tempranas, la vigilancia generalmente fracasa⁵⁶. Los estudios de coste-efectividad y los diferentes modelos de coste-utilidad observan que es probable que la vigilancia produzca más daños que beneficios, sea muy costosa y confiera una menor calidad de vida^{50,53}. [Estudios de intervención (2a)]

Los pacientes con esófago de Barrett deberían estar informados de las implicaciones de este diagnóstico y conocer los posibles beneficios de la detección precoz, la baja probabilidad que tienen de desarrollar un cáncer, la

por *H. pylori* y el riesgo de adenocarcinoma de esófago⁵⁷. Además, el alcohol y el tabaco son factores de riesgo asociados al carcinoma de células escamosas, pero no al adenocarcinoma de esófago⁵⁷. [Estudios de etiología (2a)]

Los programas de vigilancia de las personas con reflujo y de las personas obesas, al igual que entre las personas con esófago de Barrett, no parecen estar justificados actualmente^{50,57}. Estos programas consumen muchos recursos sanitarios, pues la prevalencia de obesidad y reflujo es elevada y la incidencia del adenocarcinoma de esófago muy baja, y los resultados de los tratamientos hallan tasas de supervivencia muy bajas. Sería necesario poder identificar

Evidencias sobre el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago

- La incidencia del esófago de Barrett y del adenocarcinoma de esófago están aumentando (*Estudios de prevalencia 2b*).
- Los factores de riesgo asociados al esófago de Barrett son el reflujo (*Estudios de etiología 2c*), la edad (*Estudios de etiología 2c*) y ser varón (*Estudios de etiología 2a*).
- Los factores de riesgo del adenocarcinoma de esófago son la edad (*Estudios de etiología 2c*), el sexo masculino (*Estudios de etiología 2a*), la obesidad (*Estudios de etiología 2a*), la ERGE crónica (*Estudios de etiología 2a*), el esófago de Barrett (*Estudios de etiología 2a*) y la disminución de la prevalencia de infección de *H. pylori* (*Estudios de etiología 2a*).
- Los programas de vigilancia del esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago (cribado con endoscopia) no son coste-efectivos (*Estudio de intervención 2a*).

Recomendaciones para esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago

- B En pacientes con ERGE crónica no se recomienda el cribado con endoscopia para detectar precozmente el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago.
- Los pacientes diagnosticados de ERGE crónica y/o esófago de Barrett deberían estar informados de las implicaciones de estos diagnósticos y conocer los posibles beneficios y riesgos de la detección precoz para el adenocarcinoma de esófago.

escasa efectividad de la endoscopia y el riesgo de morbilidad física y psicológica que comportaría la vigilancia⁵⁰.

4.2. ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

En las últimas décadas la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado considerablemente, aunque las tasas siguen siendo muy bajas⁵⁷. Hasta hace poco la incidencia del adenocarcinoma se encontraba por debajo de la del carcinoma escamoso, pero datos recientes de algunos países observan que el adenocarcinoma ha sobrepasado a la incidencia del carcinoma escamoso¹⁷. La supervivencia de adenocarcinoma se sitúa alrededor del 10%⁵⁷. [Estudios de prevalencia (2b)]

La incidencia aumenta con la edad y la edad media en el momento del diagnóstico son los 60 años⁵⁷. [Estudios de etiología (2c)]. Según datos de una RS en los países europeos la *ratio* varón/mujer es de 3,5/1, mientras que en EE.UU. es de 5,7/1⁵³. Esta *ratio* en todos los estudios se muestra superior a la descrita para el esófago de Barrett y guarda relación con la distribución geográfica de los factores de riesgo y con el papel que éstos tienen en la progresión de la enfermedad⁵³. [Estudios de etiología (2a)]

Los factores de riesgo más importantes del adenocarcinoma de esófago son la obesidad, la ERGE crónica y el esófago de Barrett^{34,57}. [Estudios de etiología (2a)]. La evidencia disponible indica una asociación inversa entre la infección

los subgrupos de personas con un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma que se podrían beneficiar en mayor medida de los programas de vigilancia. [Estudios de intervención (2a)]

5. La ERGE en otras entidades clínicas

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿Qué síndromes esofágicos y extraesofágicos se asocian a la ERGE?
- ¿Qué síntomas extraesofágicos podrían estar asociados a la ERGE?

La ERGE se considera potencialmente responsable de una variedad de síntomas y entidades clínicas: dolor torácico de origen no cardíaco, tos crónica, laringitis, asma no atópica, erosiones dentales, faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media^{2,9,17,22}. La evidencia disponible procede de estudios prospectivos, algunos de ellos de base poblacional, y de ECA que han mostrado que el tratamiento antisecretores puede mejorar la sintomatología⁵⁸. Las diferentes manifestaciones de la ERGE, aunque comunes, no siempre se tienen en cuenta en los diagnósticos diferenciales, en parte debido a la ausencia de los síntomas típicos de pirois y regurgitación.

En este capítulo se evalúa la ERGE en el síndrome de dolor torácico por reflujo y los síndromes extraesofágicos establecidos (véase capítulo 2, [fig. 1](#)).

5.1. SÍNDROME DE DOLOR TORÁCICO POR REFLUJO

El dolor torácico no cardíaco (DTNC) es muy común. A partir de los diversos estudios transversales y longitudinales disponibles realizados en pacientes con DTNC se estima que la esofagitis está presente en un 21% de los casos, en el 42% se constata un tiempo de exposición al ácido anormal y en el 39% una asociación positiva entre el dolor torácico y los episodios de reflujo durante la monitorización del pH¹¹. No obstante, algunos de los estudios podrían estar sesgados al no haber realizado investigaciones para descartar la enfermedad isquémica¹¹. [Estudios de etiología (2b)]. El mecanismo más probable para explicar el DTNC es la exposición de la mucosa esofágica al ácido⁵⁸. Las RS encuentran que el tratamiento antisecretores puede mejorar los síntomas y puede ser útil como prueba diagnóstica⁵⁸⁻⁶⁰. [Estudios de tratamiento (2a)]

5.2. SÍNDROME DE LA TOS POR REFLUJO

La ERGE sola o asociada a otras enfermedades es una causa común de tos crónica⁶¹. Los estudios de cohortes estiman que la prevalencia de ERGE en los pacientes con tos crónica inespecífica es del 5–41%⁶¹, aunque los estudios de población observan que esta asociación no es estadísticamente significativa⁵⁸. En el 75% de los casos, la tos causada por la ERGE no se acompaña de otros síntomas gastrointestinales⁶¹.

resultado del reflujo y del reflejo vagal producidos a partir del estímulo ácido del esófago⁵⁸. Aunque algunos pacientes responden al tratamiento, la mayoría de personas requieren un tratamiento más intensivo y prolongado para que remitan los síntomas⁶⁴⁻⁶⁶. [Estudios de etiología (2b)]

5.4. SÍNDROME DEL ASMA POR REFLUJO

Los estudios disponibles observan que los síntomas de reflujo son más prevalentes en los pacientes con asma⁶¹ y la prevalencia de asma es más elevada entre los pacientes diagnosticados de ERGE⁵⁸. No obstante, los estudios de población no muestran una clara relación entre asma y ERGE⁵⁸. Los mecanismos propuestos para explicar esta posible asociación son que el pH bajo y la distensión del esófago producen un broncospasmo por vía vagal. El broncospasmo también puede estar inducido por aspiración del reflujo al tracto respiratorio⁵⁸. Algunos estudios observan que los tratamientos antisecretores pueden mejorar los síntomas asmáticos, reducen la demanda de inhaladores y mejoran la función pulmonar^{9,58,67}. [Estudios de etiología (2b)]

5.5. OTRAS ENTIDADES CLÍNICAS

Estudios prospectivos han mostrado asociación de la ERGE con faringitis, ronquera, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopá-

Evidencias sobre la ERGE en otras entidades clínicas

- La ERGE está asociada al dolor torácico no cardíaco, la tos crónica y el asma (*Estudio de etiología 2b*).
- La asociación entre la ERGE y enfermedad laringea es incierta (*Estudios de prevalencia de etiología 2b*).
- El tratamiento con antisecretores mejora los síntomas del dolor torácico no cardíaco asociada a ERGE, lo que aporta datos indirectos a favor de esta asociación (*Estudio de tratamiento 2a*).
- Los ECA sobre efectividad del tratamiento de la tos crónica, la laringitis y asma asociada a ERGE no aportan datos concluyentes para estas asociaciones (*Estudio de tratamiento 3a*).

Recomendaciones sobre la ERGE en otras entidades clínicas

- Los pacientes con sospecha de síndrome de dolor torácico no cardíaco por reflujo se deben tratar de la misma manera que los pacientes con síndrome por reflujo típico.

Los mecanismos propuestos para explicar esta asociación son la inducción de un reflejo esofago-traqueobronquial en respuesta a la exposición ácida del esófago y la aspiración del contenido esofágico en la laringe y los bronquios⁵⁸. Las evidencias derivadas de los ECA sobre el tratamiento de la tos crónica con antisecretores son escasas y no concluyentes^{58,61-63}. [Estudios de etiología (2b)]

5.3. SÍNDROME DE LA LARINGITIS POR REFLUJO

Una RS concluye que el reflujo gástrico es una causa importante de procesos laringofaríngeos, aunque la fisiopatología y los síntomas del reflujo laringofaríngeo son diferentes a los de la ERGE⁶⁴. Los síntomas laringeos son el

ta y otitis media recurrente. Para estas entidades no se dispone de ECA que evalúen la eficacia del tratamiento antisecretores^{58,68}.

6. Diagnóstico de la ERGE

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿Cuál es el valor diagnóstico de los síntomas típicos (pirosis y regurgitación) en el diagnóstico del síndrome de reflujo típico de la ERGE?
- ¿Qué otros síntomas acompañan al síndrome de reflujo típico de la ERGE?

- ¿El ensayo terapéutico con IBP es una prueba útil en el diagnóstico de ERGE?
- ¿Cuándo está justificada la endoscopia en los pacientes con ERGE?
- ¿Cuándo está justificada la pHmetría en los pacientes ERGE?
- ¿A qué pacientes se les deben realizar exploraciones complementarias?

Las herramientas más utilizadas en el diagnóstico de la ERGE son la valoración de los síntomas del reflujo a partir de una historia clínica detallada, el ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), la endoscopia y la pHmetría esofágica. Las diversas pruebas que permiten confirmar la ERGE son agresivas, caras y no siempre reproducibles.

6.1. VALOR DE LOS SÍNTOMAS

La pirosis y la regurgitación son los síntomas característicos de la ERGE en su forma clínica típica (síndrome de reflujo típico) y basándose en ellos se puede establecer el diagnóstico clínico de ERGE e iniciar el tratamiento sin necesidad de realizar otras pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico^{12,15,17}. Sin embargo, la ausencia de un patrón de referencia (patrón de oro) como medida de comparación (prueba diagnóstica definitiva) no permite conocer con certeza la validez diagnóstica de los síntomas de la ERGE^{12,69-71}.

Cuando los pacientes presentan pirosis o éste es el síntoma predominante, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de ERGE se calcula que son del 75-83% y el 55-63%, respectivamente¹. En una RS que incluyó siete estudios que utilizaron la endoscopia como prueba de referencia se estimó una sensibilidad inferior (55% [IC95%: 5-68%])². [Estudios de diagnóstico (3b)]. La asociación de los síntomas de pirosis y regurgitación hace aumentar el valor diagnóstico de la ERGE a partir de los síntomas¹. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Diversos estudios realizados en AP han analizado la concordancia entre los síntomas (pirosis y regurgitación) y el diagnóstico por endoscopia. Los resultados muestran que los médicos diagnostican la ERGE a partir de los síntomas de manera bastante precisa^{72,73}. No obstante, se ha de tener en cuenta que el valor predictivo de la pirosis para el diagnóstico

de la ERGE en AP es más bajo, pues su prevalencia también es inferior¹. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Los pacientes con síndrome típico de reflujo pueden presentar dolor epigástrico¹⁷ pero ello es un tema controvertido por su imbricación con la dispepsia. En la Conferencia de Roma II la dispepsia se definió como dolor o malestar en la mitad superior del abdomen y se excluyeron los síntomas de reflujo, lo que resolvía la posible confusión que pudiera existir entre dispepsia y ERGE⁷⁴. No obstante, se dispone de estudios que sugieren que algunos pacientes con dispepsia que responden al tratamiento antisecretor y a la pHmetría muestran exposición al ácido del esófago¹⁷. Dos ECA recientes con pacientes con ERGE no erosiva y con dolor epigástrico asociado a la pirosis hallan que en el 62% de los pacientes el tratamiento antisecretor resuelve ambos síntomas y que existe una importante correlación en la curación de ambos¹⁷. Asimismo, otros estudios realizados en el Reino Unido, Canadá, EE.UU. y Dinamarca, en pacientes que consultan por dispepsia en AP, encuentran que la pirosis, e incluso la regurgitación, pueden ser síntomas de dispepsia, aunque se desconoce en qué proporción los pacientes presentan estos síntomas de forma simultánea¹. En la Conferencia de Roma III se ha incluido como síntoma de dispepsia el ardor epigástrico y se ha realizado una clara diferenciación con el ardor retroesternal (pirosis)⁷⁵. [Estudios de prevalencia (3b)]

El síndrome típico de reflujo también se asocia con frecuencia a trastornos del sueño y los diferentes estudios disponibles encuentran una prevalencia de alrededor del 25%¹⁷. [Estudios de prevalencia (3b)]

La descripción de los términos pirosis y regurgitación se ve influida por las dificultades de traducción, interpretación y comprensión de los diferentes términos en las diversas lenguas y culturas²². En general, estos síntomas son interpretados por los pacientes de forma poco precisa¹, pero si se realiza una correcta entrevista clínica y si se describen los síntomas aumenta la capacidad discriminativa de la anamnesis¹. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Para mejorar la capacidad diagnóstica de los síntomas de la ERGE se diseñaron y se han probado diversos cuestionarios autoadministrados.

Sin embargo, tal como señala una RS, algunos de los más utilizados como el *Patient Questionnaire*⁷⁶ y el *Questionnaire for Gastroesophageal Reflux Disease*⁷⁷ o son poco específicos o contienen demasiadas preguntas⁷⁸.

Evidencias sobre el diagnóstico a partir de síntomas

- La sensibilidad y la especificidad de la pirosis para el diagnóstico del síndrome de reflujo típico se estima que es del 75-83% y el 55-63%, respectivamente (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- La asociación de pirosis y regurgitación aumenta el valor diagnóstico del síndrome de reflujo típico (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- El diagnóstico de ERGE a partir de los síntomas de pirosis y regurgitación en el ámbito de la AP concuerda con el diagnóstico realizado por endoscopia (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- El dolor epigástrico y los trastornos del sueño son síntomas que pueden acompañar al síndrome de reflujo típico (*Estudio de prevalencia 3b*).
- La capacidad discriminativa de la anamnesis aumenta con una correcta entrevista clínica y cuando se describen los síntomas (*Estudios de diagnóstico 3b*).

Recomendaciones sobre el diagnóstico a partir de síntomas

- B El diagnóstico clínico del síndrome de reflujo típico de ERGE se debe realizar a partir de los síntomas de pirois y regurgitación cuando éstos son los síntomas predominantes.
- Durante la anamnesis se debe utilizar un vocabulario sencillo y preguntar acerca de los síntomas utilizando la descripción de los mismos.

6.2. ENSAYO TERAPÉUTICO CON IBP

La respuesta terapéutica a los IBP se utiliza para validar el diagnóstico de sospecha de ERGE, pues se trata de una prueba más simple y mejor tolerada que la endoscopia y la monitorización del pH^{2,12,15}. No obstante, es una prueba que no establece o excluye de forma concluyente el diagnóstico de ERGE⁷⁹.

Según los resultados de una RS, la sensibilidad del ensayo terapéutico cuando el patrón de referencia es la exposición ácida en la pHmetría de 24h es aceptable (78% [IC95%: 66–86]), pero la especificidad es muy baja (54% [IC95%: 44–65])^{2,79}. Cuando el patrón de referencia es la endoscopia, la sensibilidad y la especificidad se calcula que son del 68 (IC95%: 56–79) y el 46% (IC95%: 34–59), respectivamente⁷⁹. Según esta RS las estimaciones de sensibilidad y especificidad no varían cuando el análisis se restringe a los estudios que han utilizado dosis de IBP superiores a la estándar (véase capítulo 7, [tabla 1](#)) o cuando los estudios se agrupan en los rangos de tiempo de duración del tratamiento⁷⁹. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Dos RS evaluaron el ensayo terapéutico con IBP en pacientes con dolor torácico por reflujo tomando como patrón de referencia la pHmetría de 24h y/o la endoscopia^{59,60}. Los resultados muestran una sensibilidad y especificidad de la prueba con IBP del 80 (IC95%: 71–86) y del 74% (IC95%: 71–86), respectivamente, comparando con el 19 (IC95%: 12–29) y el 77% (IC95%: 62–87) en el grupo placebo⁵⁹.

El ensayo terapéutico con IBP permite identificar a los pacientes con diversos trastornos relacionados con el ácido (p. ej., ERGE, reflujo esofágico funcional, dispepsia funcional) y puede tener validez suficiente para manejar estos trastornos de forma correcta, tanto desde un punto de vista clínico como económico⁸⁰.

6.3. ENDOSCOPIA

La endoscopia permite visualizar directamente la mucosa del esófago y evaluar la presencia de esofagitis¹⁵ y aunque es una prueba muy específica (superior al 90%) su sensibilidad en el diagnóstico de ERGE es muy baja (40–60%). Se calcula que alrededor del 30–70% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presentan ninguna lesión en el momento en el que se les realiza la endoscopia¹². Asimismo, tampoco existe una buena correlación entre la intensidad o frecuencia de los síntomas de ERGE y la gravedad de las lesiones endoscópicas^{2,9}. [Estudios de diagnóstico (3b)]

La presencia o ausencia de esofagitis en muy pocos casos determina el manejo inicial de la ERGE¹⁵. La esofagitis de grados superiores es más difícil de curar, pero una vez que lo está la remisión se mantiene^{81,82}. La principal ventaja de confirmar si un paciente tiene (o ha tenido) una esofagitis es confirmar el diagnóstico de ERGE antes del tratamiento quirúrgico¹⁵.

Una RS estima unas tasas anuales de progresión de ERGE no erosivas a esofagitis del 0 al 30%⁸³. [Estudios de pronóstico (1a)]. Debido a estas bajas tasas de progresión de la enfermedad y la baja probabilidad de desarrollar complicaciones esofágicas la endoscopia no debe realizarse de manera sistemática a todos los pacientes con síntomas típicos de ERGE^{2,12,15,19,84}. La endoscopia es la técnica de elección para evaluar cualquier sospecha de complicación de ERGE como estenosis, esófago de Barrett o adenocarcinoma de esófago y cuando se presentan signos y/o síntomas de alarma que la justifiquen (véase capítulo 2)^{2, 12,15,19,84}.

Una clasificación exacta de las lesiones esofágicas mejora la utilidad de la endoscopia⁸⁴. Actualmente la clasificación de Los Ángeles es el método más aceptado para establecer el

Evidencias sobre el diagnóstico con ensayo terapéutico con IBP

- La sensibilidad y la especificidad del ensayo terapéutico con IBP y con la pH-metría como patrón de referencia se estima en un 78 y un 54%, respectivamente (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- La sensibilidad y la especificidad del ensayo terapéutico con IBP y con la endoscopia como patrón de referencia se estima en un 68 y un 46%, respectivamente (*Estudios de diagnóstico 3b*).

Recomendaciones sobre el diagnóstico con ensayo terapéutico con IBP

- B En los pacientes con sospecha diagnóstica de ERGE y sin signos y/o síntomas de alarma se debería iniciar un tratamiento empírico con IBP.
- En el tratamiento empírico con IBP se debería administrar la dosis estándar durante un período de 2 a 4 semanas.

grado de las lesiones de la mucosa del esófago distal y clasificar la gravedad de la esofagitis⁸⁵. Durante muchos años, la clasificación más utilizada para valorar la gravedad ha sido la de Savary y Miller⁸⁶. [Estudios de diagnóstico (3b)]

La pertinencia de realizar una endoscopia en los pacientes con dispepsia viene determinada por la edad, aunque no todos están de acuerdo con el punto de corte de esta edad¹¹. La American Association of Gastroenterology (AGA) comienza la endoscopia en los pacientes con dispepsia a partir de los 45 años¹⁹ y el Canadian Dispepsia Working Group a partir de los 50 años⁷². Por otro lado, el National Institute for Clinical Excellence (NICE)⁸⁷ y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁸⁸ no consideran la edad como criterio predictivo de riesgo en los pacientes con dispepsia.

En la GPC sobre el manejo de la dispepsia de esta serie de gastroenterología el punto de corte se situó en los 55 años⁸⁹.

La biopsia de la mucosa esofágica en el momento de practicar la endoscopia se debe llevar a cabo ante la sospecha diagnóstica del esófago de Barrett y en la detección de displasia, pero no está justificada para confirmar una ERGE cuando a partir de la endoscopia se identifica las lesiones típicas de esofagitis¹².

6.4. pH-metría EN LA ERGE

La pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h es el método más adecuado para determinar la exposición ácida del esófago y establecer si los síntomas están relacionados con el reflujo gastroesofágico⁹⁰.

Sin embargo, la pH-metría presenta limitaciones como prueba diagnóstica, pues aunque posee una elevada especificidad (> 90%), la sensibilidad se estima alrededor del 61–64%⁹¹. Asimismo, algunos estudios de reproducibilidad de

la prueba revelan importantes discrepancias entre las mediciones⁹¹. [Estudios de diagnóstico (3b)]

El análisis de la correlación de los episodios de reflujo ácido con la aparición de los síntomas añade valor diagnóstico a la pH-metría⁸⁴. De manera convencional, un descenso del pH esofágico por debajo de 4 indica reflujo ácido. Si el objetivo de la pH-metría es evaluar la exposición del ácido, el estudio se debe realizar tras la retirada de los IBP. Sin embargo, cuando el objetivo es investigar la causa de la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con IBP, se debería mantener la administración del fármaco y registrar el pH gástrico y esofágico. [Estudios de diagnóstico (3b)]

En general, la pH-metría no está indicada cuando el diagnóstico de ERGE se puede realizar a través de los síntomas típicos (pirosis y regurgitación), ni en los pacientes con esofagitis diagnosticada por endoscopia^{2,12,15,91}. Las indicaciones aceptadas de la pH-metría son: 1) pacientes con síntomas indicativos de reflujo gastroesofágico que no responden al tratamiento empírico con IBP y sin esofagitis; 2) pacientes con síntomas indicativos de reflujo gastroesofágico sin esofagitis o con una respuesta insatisfactoria a los IBP en dosis elevadas en los que se contempla la cirugía antirreflujo; 3) pacientes con síntomas extraesofágicos que no responden a los IBP, y 4) pacientes en los que a pesar de la cirugía persisten los síntomas de reflujo gastroesofágico^{2,12,15,91}.

Recientemente se ha desarrollado una cápsula telemétrica para la monitorización inalámbrica del pH. El sistema inalámbrico tiene la ventaja de extender la grabación hasta 48 h, pero es bastante más caro y también requiere de la endoscopia para colocar la cápsula de telemetría para el registro del pH⁹¹. Este sistema tiene su valor en los pacientes que no toleran el catéter de la pH-metría convencional.

Evidencias sobre el diagnóstico con endoscopia

- La especificidad de la endoscopia es alta (superior al 90%) y su sensibilidad muy baja (del 40 y 60%) (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- Existe una escasa correlación entre la intensidad y/o frecuencia de los síntomas de ERGE y la gravedad de las lesiones endoscópicas (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- En la mayoría de los pacientes la ERGE no progresa a formas más graves de la enfermedad (*Estudios de pronóstico 1a*).
- La clasificación de Los Ángeles es el método más aceptado para graduar las lesiones de la mucosa del esófago distal y clasificar la gravedad de la esofagitis (*Estudios de diagnóstico 3b*).

Recomendaciones sobre el diagnóstico con endoscopia

- B** No se debe realizar una endoscopia para confirmar o descartar una esofagitis cuando los síntomas típicos de pirosis y regurgitación son predominantes.
- A** Se debe realizar una endoscopia ante la sospecha de estenosis de esófago, esófago de Barrett y/o adenocarcinoma de esófago.
- A** Se debe realizar una endoscopia ante la presencia de signos y/o síntomas de alarma de complicación de una ERGE (disfagia, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o tumoración epigástrica).

Evidencias sobre el diagnóstico con pH-metría

- La especificidad de la pH-metría es alta (superior al 90%) y su sensibilidad moderada (61-64%) (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- La reproducibilidad de la pH-metría es baja (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- El análisis de correlación entre los episodios de reflujo y los síntomas añade valor a la pH-metría en el diagnóstico de ERGE (*Estudios de diagnóstico 3b*).

Recomendaciones sobre el diagnóstico con pH-metría

- B** En pacientes que no responden al tratamiento empírico y no se observan lesiones de esofagitis en la endoscopia se debe realizar una pH-metría para investigar la presencia de reflujo.
- Toda pH-metría debe ir precedida de la realización de una endoscopia.

6.5. OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**6.5.1. RADIOLOGÍA CON CONTRASTE**

La sensibilidad (26%) y especificidad (50%) del esofagograma con bario son muy bajas respecto a la endoscopia y en la actualidad no se considera una prueba diagnóstica de la ERGE¹⁵. [Estudios de diagnósticos (3b)]

6.5.2. PRUEBA DE BERNSTEIN

Es una prueba que reproduce los síntomas de reflujo mediante la perfusión de una solución de ácido en el esófago. En la actualidad no se considera útil para realizar el diagnóstico de ERGE con síntomas típicos.

6.5.3. MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La valoración manométrica de la función esofágica no se emplea de forma sistemática, ya que los posibles hallazgos (disfunción del esfínter esofágico inferior) no ayudan en el diagnóstico de la ERGE y en la mayoría de los pacientes no

pasa aire su valor es alto y cuando existe líquido, es muy bajo. Por tanto, registra el tránsito de cualquier contenido entre dos puntos, en cualquiera de los dos sentidos y con independencia del pH. En su aplicación a la ERGE sirve para medir el tránsito retrógrado (reflujo) gastroesofágico mediante la colocación de una sonda nasoesofágica que dispone de varios sensores de impedanciometría. Esta prueba se puede asociar con el registro simultáneo del pH esofágico, pudiendo así detectar los episodios de reflujo e identificar los que son ácidos y no ácidos⁹².

La impedanciometría ha demostrado ser más sensible que la manometría esofágica y la pH-metría para la detección de episodios de reflujo y ha mostrado su utilidad en la valoración del reflujo no ácido y débilmente ácido⁹². [Estudios de diagnóstico (3b)]. La impedanciometría es una prueba todavía en fase de investigación que podría en un futuro ser una técnica de elección para investigar reflujo no ácido en pacientes con ERGE que no responden al tratamiento antisecretor⁹².

Evidencias sobre el diagnóstico con otras pruebas

- La especificidad y sensibilidad del esofagograma con bario son inferiores a las estimadas para la endoscopia (*Estudios de diagnóstico 3b*).
- La impedanciometría ha mostrado ser más sensible que la manometría esofágica y la pH-metría para la detección de episodios de reflujo (*Estudios de diagnóstico 3b*).

Recomendaciones sobre el diagnóstico de ERGE con otras pruebas

- La manometría esofágica y la impedanciometría son pruebas que sólo se deberían utilizar en el contexto de atención especializada.

contribuyen a las decisiones sobre el manejo⁹¹. Sin embargo, esta prueba permite la localización del esfínter esofágico inferior y la correcta colocación del electrodo de la pH-metría en los pacientes que requieren estudios de monitorización ambulatoria⁹¹. El papel de la manometría previa a la cirugía antirreflujo (funduplicatura) es controvertido⁹¹.

6.5.4. IMPEDANCIOMETRÍA

La impedancia consiste en medir la resistencia eléctrica entre dos electrodos, de modo que cuando entre éstos

7. Tratamiento de la ERGE

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- En los pacientes con ERGE, ¿los consejos sobre estilos de vida y/o medidas higiénico-dietéticas mejoran de forma parcial o total los síntomas y/o la cicatrización de la esofagitis?
- En los pacientes con ERGE, ¿los antiácidos y/o alginatos mejoran de forma parcial o total los síntomas y/o la cicatrización de la esofagitis?

- En los pacientes con ERGE, ¿los antagonistas receptores H₂ mejoran de forma parcial o total los síntomas y/o la cicatrización de la esofagitis?
- vida. El paciente, junto a su médico, puede identificar y modificar los factores que desencadenan y/o agravan la sintomatología⁴⁰.

Recomendaciones sobre el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas

- B** Se debería entrevistar a los pacientes sobre los diferentes factores de riesgo que pueden desencadenar o agravar los síntomas de ERGE.
- B** Las personas con sobrepeso u obesidad y/o fumadoras deberían recibir consejo claro, específico y personalizado dirigido a modificar el riesgo de presentar síntomas de ERGE.
- B** Siempre que sea posible se deberían sustituir los medicamentos que potencialmente empeoran la ERGE.
- C** Se debería dar consejo para evitar alimentos, bebidas y comidas copiosas y ricas en grasas que puedan producir o exacerbar los síntomas de la ERGE.
- C** Los pacientes con ERGE deberían practicar ejercicio físico regular 30 minutos o más al día, pero evitando el ejercicio físico intenso.
- C** Algunos pacientes con ERGE pueden beneficiarse de acostarse transcurrida al menos 1 hora después de comer, dormir acostados sobre el lado izquierdo y con la cabecera de la cama elevada unos 15-30 cm.

Los niveles de evidencia relacionados con estas recomendaciones sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas, se describen en el apartado 3.3 de factores de riesgo y/o protección.

- En los pacientes con ERGE, ¿los IBP mejoran de forma parcial o total los síntomas y/o la cicatrización de la esofagitis?
- ¿Cuál es la eficacia de los distintos tipos de tratamiento farmacológico para la prevención de las recidivas en los diferentes síndromes de la ERGE?
- ¿Qué pacientes con ERGE se benefician del tratamiento a demanda?
- ¿Qué pacientes con ERGE se benefician del tratamiento intermitente?
- ¿Qué pacientes con ERGE se benefician del tratamiento quirúrgico?

El tratamiento de la ERGE tiene como objetivo evitar y/o reducir la exposición ácida del esófago y la sintomatología asociada. El perfil clínico de la enfermedad define los diferentes objetivos terapéuticos: remisión de los síntomas, cicatrización de la esofagitis y prevención de las recidivas y de las complicaciones. El tratamiento a corto plazo en la fase aguda persigue la curación y, a largo plazo (tratamiento de mantenimiento), evitar las recidivas. Los posibles tratamientos incluyen dar consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas, tratamiento con diversos fármacos y cirugía.

7.1. ESTILO DE VIDA

El consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas se recomienda dentro de la estrategia terapéutica inicial de la ERGE, así como a largo plazo. En el apartado 3.3 se han resumido las evidencias sobre los factores de riesgo y de protección de la ERGE. A partir de la evidencia disponible sabemos que una persona con ERGE puede beneficiarse de ciertas modificaciones de su estilo de

7.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

7.2.1. ANTIÁCIDOS Y ALGINATOS

Los antiácidos actúan neutralizando la secreción ácida y aunque durante muchos años han sido los fármacos más utilizados, actualmente juegan un papel secundario.

Dos ECA han comparado los antiácidos con placebo en pacientes con ERGE y esofagitis y han demostrado de manera consistente una eficacia superior a la del placebo⁹³⁻⁹⁵. [Estudios de tratamiento (1b)]. Otros tres ECA han mostrado una mejor eficacia de la asociación de antiácidos y alginatos frente al placebo⁹⁶⁻⁹⁸. [Estudios de tratamiento (1b)]. Un ECA reciente que compara la asociación de antiácidos y alginatos con antiácidos en pacientes con ERGE sin esofagitis muestra una mayor eficacia de esta asociación frente al antiácido⁹⁸. [Estudios de tratamiento (1b)]

Los antiácidos tomados una hora después de comer se eliminan del estómago con un tiempo medio aproximado de una hora (en una hora se habrá vaciado del estómago el 50% del fármaco). Mediante la pH-metría se ha podido comprobar que estos fármacos producen tan sólo un leve aumento del pH intragástrico, produciendo no obstante el alivio sintomático, lo que sugiere que es debido no sólo a la neutralización del ácido, sino también a otros mecanismos desconocidos⁹⁹.

Dos ECA han comparado los antiácidos con los antagonistas de los receptores H₂^{94,100}. El ECA que compara antiácidos frente a la cimetidina no muestra diferencias en la curación de la esofagitis⁹⁴. El ECA que compara 750 mg de carbonato cálcico con 150 mg de ranitidina dos veces al día muestra que los antagonistas H₂ consiguen una mejora de los síntomas más rápida y eficaz que los antiácidos y la curación de la esofagitis¹⁰⁰. [Estudios de tratamiento (1b)]

Una RS reciente ha evaluado el tratamiento a demanda con antiácidos y antiácidos asociados a alginatos y muestra que éstos son efectivos¹⁰¹. La respuesta al placebo se sitúa entre el 37 y 64%, y comparando con el placebo el beneficio

relativo de los antiácidos incrementa un 11% y la asociación de antiácido y alginatos un 60%. (El beneficio relativo de los antagonistas H₂ se sitúa entre los antiácidos y los antiácidos asociados a los alginatos¹⁰¹.) [Estudios de tratamiento (1b)]

Los ECA disponibles han mostrado algunos efectos secundarios en las personas tratadas con antiácidos y/o alginatos: estreñimiento, diarrea, vómitos y gas¹⁰². Una proporción pequeña de personas presenta dolor de cabeza, vértigo, insomnio, malestar, fatiga, debilidad, escalofríos y nerviosismo. Asimismo se ha mostrado una reducción significativa en la absorción de algunos fármacos como el itraconazol¹⁰³ y los inhibidores de las proteasas¹⁰⁴.

(ranitidina, 600 mg/día, y famotidina, 80 mg/día) no ha mostrado un beneficio adicional en el tratamiento empírico de la ERGE ni de la ERGE no erosiva^{106,107}. [Estudios de tratamiento (1a)]

Una RS que evaluó el tratamiento de la esofagitis a las 4–8 semanas muestra que los antagonistas H₂ son más eficaces que el placebo para disminuir el riesgo de persistencia de esofagitis (RR = 0,72 [IC95%: 0,65–0,79])^{2,108}. [Estudios de tratamiento (1a)]

Los distintos antagonistas H₂ presentan diferencias de potencia, duración y rapidez de acción, pero en general se pueden utilizar indistintamente¹⁵. Para mejorar al máximo

Evidencias sobre el tratamiento con antiácidos y alginatos

- Los antiácidos y la combinación de antiácidos y alginatos son más eficaces que el placebo en el control de los síntomas de la ERGE (*Estudios de tratamiento 1b*).
- La combinación de antiácidos y alginatos es más eficaz que la administración de antiácidos solos en el control de los síntomas de la ERGE (*Estudios de tratamiento 1b*).
- Los antiácidos a demanda son eficaces en el tratamiento sintomático de los episodios de pirosis (*Estudios de tratamiento 1b*).
- Los antagonistas H₂ son más eficaces que los antiácidos y/o alginatos en el tratamiento de la ERGE (*Estudios de tratamiento 1b*).

Recomendaciones sobre el tratamiento con antiácidos y alginatos

- B** Los antiácidos a demanda solos y/o en combinación con los alginatos se pueden utilizar para controlar los episodios leves de pirosis.
- Se debería informar a las personas de los potenciales efectos secundarios de los antiácidos y/o alginatos (estreñimiento, diarrea, vómitos, gas).

7.2.2. ANTAGONISTAS H₂

Los antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina) son fármacos antiseoretos que bloquean el receptor de histamina de la célula parietal (tabla 1).

7.2.2.1. TRATAMIENTO A CORTO PLAZO. Una RS que evaluó el tratamiento empírico de la ERGE muestra que los antagonistas H₂ son más eficaces que el placebo en la remisión de la pirosis (riesgo relativo [RR] = 0,77 [IC95%: 0,60–0,99]) y en la mejoría general de los síntomas (RR = 0,72 [IC95%: 0,63–0,81]). En el grupo de pacientes con ERGE no erosiva los antagonistas H₂ han mostrado ser más eficaces que el placebo en la remisión de la pirosis (RR = 0,84 [IC95%: 0,74–0,95]) y en la mejoría general de los síntomas (RR = 0,41 [IC95%: 0,13–1,33])¹⁰⁵. Sin embargo, los IBP son más eficaces que los antagonistas H₂¹⁰⁵ (véase apartado 7.2.4). Doblar la dosis de los antagonistas H₂

su efectividad, es recomendable tomarlos antes de realizar una actividad que pudiera desencadenar los síntomas de reflujo (comidas, ejercicio físico, etc.) (véase apartado 3.3. Factores de riesgo)¹⁵.

7.2.2.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. Una RS que evaluó el tratamiento continuo de mantenimiento (durante 24–48 semanas) en pacientes con esofagitis curada mostró que los antagonistas H₂ con la mitad de la dosis estándar son más eficaces que el placebo en la prevención de la recidiva de los síntomas (RR = 0,52 [IC95%: 0,41–0,67]) y en la prevención de la esofagitis (RR = 0,57 [IC95%: 0,32–1,01])¹⁰⁹. [Estudios de tratamiento (1a)]

Una RS que evaluó la eficacia de los tratamientos intermitentes (durante un tiempo determinado) y a demanda reveló que la utilización de antagonistas H₂ a demanda (20 mg de famotidina, 75 mg de ranitidina o 200 mg de cimetidina) es eficaz en el control de los síntomas de la ERGE¹¹⁰. Una RS que evaluó el tratamiento a demanda con antagonistas H₂ estima su beneficio relativo en el 41% por encima del placebo y de los antiácidos y por debajo de los antiácidos asociados a los alginatos¹⁰¹ (véase apartado 7.2.1. Antiácidos y alginatos). [Estudios de tratamiento (1b)]

7.2.2.3. EFECTOS ADVERSOS. En general los antagonistas H₂ son fármacos bien tolerados y seguros y raramente presentan efectos secundarios¹⁰². En algunas raras ocasiones se han asociado a citopenias, ginecomastia, alteraciones de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad. No se

Tabla 1 Regímenes de tratamiento con antagonistas H₂

	Dosis estándares
Cimetidina	800–1.000 mg/día
Ranitidina	300 mg/día
Famotidina	40 mg/día
Nizatidina	300 mg/día
Roxatidina	150 mg/día

han encontrado datos de ECA que valoren la seguridad del uso de los antagonistas H₂ a largo plazo.

[Estudios de tratamiento (1a)]. En los pacientes con ERGE no erosiva, el mejor predictor de remisión de la pirosis a las 4

Evidencias sobre el tratamiento con antagonistas H₂

- Los antagonistas H₂ son más eficaces que el placebo en el tratamiento agudo del síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo (*Estudios de tratamiento 1a*).
- El tratamiento a corto plazo del síndrome de típico de ERGE con doble dosis de antagonistas H₂ es eficaz de manera similar que con dosis estándar (*Estudios de tratamiento 1b*).
- El tratamiento continuo a largo plazo con antagonistas H₂ en dosis estándar o con la mitad de dosis es eficaz para prevenir las recidivas de la esofagitis (*Estudios de tratamiento 1a*).
- Los antagonistas H₂ a demanda o pautados de forma intermitente son eficaces en la prevención de recidivas sintomáticas de la ERGE típica (*Estudios de tratamiento 1b*).

Recomendaciones sobre el tratamiento con antagonistas H₂

- B** Los antagonistas H₂ son una opción en el tratamiento del síndrome típico de la ERGE y de la esofagitis por reflujo en su fase aguda (dosis estándar) y de la de mantenimiento (dosis estándar y/o mitad de dosis).
- B** Los antagonistas H₂ a demanda o pautados de forma intermitente se pueden utilizar para el control de los síntomas crónicos de reflujo.
- Se debería informar a las personas de los posibles efectos secundarios de los antagonistas H₂ (citopenias, ginecomastia, alteraciones de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad).

7.2.3. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Son fármacos antisecretores que actúan sobre la bomba de protones de la célula parietal, bloqueando la enzima H⁺/K⁺ATPasa. Los IBP se utilizan en el manejo de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, incluyendo la úlcera duodenal, úlcera gástrica, ERGE, esofagitis erosiva, la infección por *H. pylori* y los síndromes hipersecretores como el Zollinger-Ellison. También se utilizan como gastroprotectores en los pacientes tratados con AINE.

Los IBP disponibles son: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Actualmente se están estudiando dos nuevos IBP, el ilaprazol y el tenatoprazol. En la [tabla 2](#) se exponen los diferentes regímenes de tratamiento estándar.

7.2.3.1. TRATAMIENTO A CORTO PLAZO. Una RS que evaluó el tratamiento empírico de la ERGE muestra que los IBP son más eficaces que el placebo en la remisión de la pirosis (RR = 0,37 [IC95%: 0,32–0,44]). [Estudios de tratamiento (1a)]. En los pacientes con ERGE no erosiva los IBP también han mostrado mayor eficacia que el placebo en la remisión de la pirosis (RR = 0,68 [IC95%: 0,59–0,78]) y en la mejoría general de los síntomas (RR = 0,63 [IC95%: 0,44–0,72])¹⁰⁵.

semanas de tratamiento con IBP es el éxito de la remisión de los síntomas durante la primera semana de tratamiento¹¹¹.

Una RS que evaluó los tratamientos de la esofagitis a las 4–8 semanas^{2,108} muestra que los IBP son más eficaces que el placebo para disminuir el riesgo de persistencia de esofagitis (RR = 0,23 [IC95%: 0,21–0,25]).

Diversas RS han comparado las diferentes dosis estándar de IBP en la fase aguda de la enfermedad y han evaluado la curación de la esofagitis^{112–117}. La RS que comparó 30 mg de lansoprazol y 20 mg de omeprazol no muestra diferencias significativas entre estos dos IBP, ni a las 4 ni a las 8 semanas de tratamiento¹¹². La RS que comparó el omeprazol con lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol encontró resultados similares en el control de la pirosis, curación de las lesiones y tasa de recidivas¹¹³. La RS que comparó el omeprazol con el rabeprazol halló que el rabeprazol, aunque es igual de eficaz que el omeprazol, cura la esofagitis más rápidamente¹¹⁴. Diversas RS han mostrado una mayor eficacia en pacientes con esofagitis por reflujo del esomeprazol en comparación con omeprazol, lansoprazol y pantoprazol administrados a sus respectivas dosis convencionales^{115–117}. La RS más reciente que evaluó la eficacia de los IBP en los pacientes con esofagitis muestra una mayor eficacia del esomeprazol a las 4 semanas de tratamiento [RR = 1,08 (IC95%: 1,05–1,11)] y a las 8 semanas (RR = 1,05 [IC95%: 1,02–1,08])¹¹⁸. Sin embargo, este resultado, aunque estadísticamente significativo, clínicamente es modesto y el beneficio clínico del esomeprazol es menor cuando la enfermedad no es tan grave¹¹⁸. [Estudios de tratamiento (1a)]

Dos ECA realizados en pacientes voluntarios hallan que el nuevo IBP tenatoprazol (40 mg/día) es más eficaz que el esomeprazol (40 mg/día)^{119,120}, y presenta un tiempo de vida media más prolongado, una acción antisecretora más duradera y sin

Tabla 2 Regímenes de tratamiento con IBP

IBP	Dosis estándares
Omeprazol	20 mg/día
Lansoprazol	30 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día
Esomeprazol	40 mg/día

diferencias durante el día y la noche. El tenatoprazol podría ser clínicamente eficaz en los pacientes que no responden al tratamiento con los otros IBP, pero se requieren más estudios^{119,120}. [Estudios de tratamiento (1b)]

El efecto de los IBP se mejora al máximo administrando la dosis adecuada (tabla 2) y tomándolo antes de las comidas¹⁵. Se recomienda que se tomen antes del desayuno, aunque algún ECA sugiere que el control de la acidez es mejor cuando se toman antes de la cena¹⁵. En pacientes que no responden a la dosis estándar, se considera razonable utilizar dosis superiores y dividir la dosis diaria en dos tomas (antes del desayuno y antes de la cena)¹⁵. [Estudios de tratamiento (1a)]

7.2.3.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. Una RS que evaluó el tratamiento continuo de mantenimiento en pacientes con esofagitis curada muestra que los IBP con dosis estándar (tratamiento a largo plazo de 26–52 semanas) son más eficaces que el placebo en la prevención de las recidivas sintomáticas (RR = 0,34 [IC95%: 0,25–0,46]) y de la esofagitis (RR = 0,26 [IC95%: 0,19–0,36])¹⁰⁹. [Estudios de tratamiento (1a)]. La dosis de mantenimiento con IBP (mitad de dosis estándar) también muestra mayor eficacia que el placebo en la prevención de las recidivas de síntomas (RR = 0,54 [IC95%: 0,52–0,59]) y en la esofagitis (RR = 0,46 [IC95%: 0,38–0,57])¹⁰⁹. [Estudios de tratamiento (1b)]. La dosis estándar de los IBP es más eficaz que la mitad de dosis de mantenimiento en la prevención de la recidiva de síntomas (RR = 0,78 [IC95%: 0,68–0,88]) y en la esofagitis (RR = 0,36 [IC95%: 0,55–0,73])¹⁰⁹. [Estudios de tratamiento (1a)]

Los tratamientos a demanda e intermitente aunque no son tan eficaces como el tratamiento continuado, sí son

alternativas que se deben considerar en el tratamiento crónico de los pacientes con ERGE¹⁵. En general, los pacientes tienden a utilizar el tratamiento a demanda y, por lo tanto, su prescripción parece razonable en los pacientes que presentan síntomas leves o moderados¹⁵. Una RS muestra que los IBP a demanda son eficaces en los pacientes con ERGE no erosiva (20 mg y 40 mg de esomeprazol y 10 mg y 20 mg de omeprazol al día)¹¹⁰, durante un seguimiento de 6 meses. [Estudios de tratamiento (1b)]. Esta misma RS también muestra la eficacia del tratamiento intermitente con IBP (omeprazol)¹¹⁰. Los estudios de coste-efectividad concluyen que, desde un punto de vista de contención de costes, el tratamiento a demanda con IBP, ya que ha demostrado ser eficaz, parece adecuado¹²¹. Los tratamientos a demanda e intermitente no son eficaces en los pacientes con esofagitis grave^{110,121}. Algunos estudios observan que el tratamiento a demanda con IBP podría ser eficaz en los pacientes con esofagitis leve¹¹⁰. [Estudios de tratamiento (1b)]

7.2.3.3. EFECTOS ADVERSOS. Los IBP se han asociado a náuseas, diarreas y cefalea¹⁰². Raramente se asocian con alteraciones de la función hepática, citopenias, reacciones de hipersensibilidad y deficiencia de vitamina B₁₂¹⁵. Dos estudios han asociado los IBP tomados durante 3–5 años con gastritis atrófica¹²². [Estudios de tratamiento (1a)]

Un estudio de casos y controles anidado (13.556 casos de fractura de cadera y 135.386 controles), realizado dentro de la cohorte de pacientes tratados con IBP durante 1987–2003 en AP, ha mostrado que los IBP se asocian a un mayor riesgo

Evidencias sobre el tratamiento con IBP

- Los IBP son más eficaces que el placebo en el tratamiento a corto plazo del síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo (*Estudios de tratamiento 1a*).
- Desde un punto de vista clínico no hay diferencias entre los diferentes IBP actualmente disponibles (*Estudios de tratamiento 1a*).
- El tratamiento continuo a largo plazo con IBP con dosis estándar y con la mitad de la dosis es eficaz para prevenir las recidivas de la esofagitis, pero la eficacia de la dosis estándar es superior (*Estudios de tratamiento 1a*).
- Los IBP a demanda o pautados de forma intermitente son eficaces en el control de los síntomas del síndrome típico de ERGE (*Estudios de tratamiento 1b*).
- Los IBP a demanda o pautados de forma intermitente no son eficaces en el control de la esofagitis grave y podrían ser eficaces en los pacientes con esofagitis leve (*Estudios de tratamiento 1b*).

Recomendaciones sobre el tratamiento con IBP

- A** El tratamiento del síndrome típico y de la esofagitis por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (dosis estándar o inferior) debería ser con IBP.
- B** Los IBP a demanda o de forma intermitente se pueden utilizar para controlar los síntomas de reflujo a largo plazo en el síndrome por reflujo típico y en la esofagitis leve.
- A** En la esofagitis grave el tratamiento con IBP de mantenimiento ha de ser continuado.
- ✓ En los pacientes que no responden a la dosis estándar de IBP es razonable aumentar la dosis y dividirla en dos tomas diarias.
- ✓ Se aconseja tomar los IBP antes del desayuno y, en caso de dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena.
- ✓ Se debería informar a las personas de los posibles efectos secundarios de los IBP (náuseas, diarreas y cefaleas).

de fractura (OR = 1,44 [IC95%: 1,30–1,59]), en particular cuando las dosis son elevadas (OR = 2,65 [IC95%: 1,80–3,90]) y con un gradiente respecto al tiempo de tratamiento¹²³.

7.2.4. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES FRENTE A ANTAGONISTAS H₂

Una RS que evaluó el tratamiento empírico de la ERGE muestra que los IBP son más eficaces que los antagonistas H₂ en la remisión de la pirosis (RR = 0,66 [IC95%: 0,60–0,73]) y en la mejora general de los síntomas (RR = 0,29 [IC95%: 0,17–0,51]). En el grupo de pacientes con ERGE no erosiva los IBP también han mostrado mayor eficacia que los antagonistas H₂ en la remisión de la pirosis (RR = 0,78 [IC95%: 0,62–0,97]) y para la mejora general de los síntomas (RR = 0,82 [IC95%: 0,73–0,93])¹⁰⁵. [Estudios de tratamiento (1a)]

Una RS que evaluó los tratamientos de la esofagitis a las 4–8 semanas mostró que los IBP son más eficaces que los antagonistas H₂ para disminuir la persistencia de esofagitis (RR = 0,47 [IC95%: 0,41–0,53])^{2,108}. [Estudios de tratamiento (1a)]

Una RS que evaluó el tratamiento continuo de mantenimiento en pacientes con esofagitis curada muestra que los IBP con dosis estándar son más eficaces que los antagonistas H₂ en la prevención de la recidiva de síntomas [RR = 0,48 (IC95%: 0,39–0,60)] y de la esofagitis (RR = 0,36 [IC95%: 0,28–0,46])¹⁰⁹. Los IBP en dosis reducida de mantenimiento (24–48 semanas) también han mostrado ser más eficaces que los antagonistas H₂ en la prevención de la recidiva de síntomas (RR = 0,55 [IC95%: 0,47–0,65]) y de la esofagitis (RR = 0,57 [IC95%: 0,47–0,69])¹⁰⁹. [Estudios de tratamiento (1a)]

Un ECA realizado en pacientes que previamente habían recibido esomeprazol (40 mg) durante 4 semanas, compara esomeprazol a demanda (20 mg), esomeprazol continuado (20 mg día) y ranitidina continuada (150 mg dos veces al día) durante 26 semanas de tratamiento y demuestra que el esomeprazol a demanda y el esomeprazol continuado son tratamientos coste-efectivos en la prevención de las recidivas¹²⁴. A los 6 meses de seguimiento, el esomeprazol a demanda y el continuado eran más efectivos que la ranitidina en términos de calidad de vida, y el tratamiento continuado con esomeprazol conseguía mantener una mejor calidad de vida y una mayor satisfacción de los pacientes que

el esomeprazol a demanda¹²⁵. Asimismo, dos ECA muestran que el tratamiento intermitente con IBP es más eficaz que con los antagonistas H₂ (ranitidina durante 2–4 semanas)¹¹⁰.

7.2.5. PROCINÉTICOS

La indicación de los procinéticos se basa en su capacidad para estimular la motilidad esofagogastrica, aumentar el tono del esfínter esofágico inferior y acelerar el vaciamiento gástrico. Actualmente, son fármacos con un papel muy limitado en el tratamiento de la ERGE.

7.3. TRATAMIENTO DE LA ERGE EN OTRAS ENTIDADES CLÍNICAS

7.3.1. SÍNDROME DE DOLOR TORÁCICO POR REFLUJO

Las dos RS que evaluaron el tratamiento de los IBP (1–4 semanas) en los pacientes con dolor torácico por reflujo tienen mejor respuesta a los IBP que al placebo^{59,60}. Una de las RS incluye ocho ECA y muestra que el riesgo de seguir con dolor torácico después del tratamiento con IBP comparado con placebo es de 0,54 (IC95%: 0,41–0,71)⁶⁰. Todos los estudios incluidos en estas RS son pequeños y se constata sesgo de publicación⁶⁰. [Estudios de tratamiento (1a)]

7.3.2. SÍNDROMES EXTRAESOFÁGICOS ESTABLECIDOS

Una RS que incluye seis ECA realizados en pacientes adultos con tos por reflujo que compara IBP (2–3 meses) versus placebo muestra diferencias no significativas en la resolución total de la tos (RR = 0,46 [IC95%: 0,19–1,15])⁶². Sin embargo, se encontró una mejoría significativa en el cambio de las puntuaciones de la tos al final de la intervención (2–3 meses) en los que recibieron IBP frente al placebo, con una diferencia de medias estandarizada de –0,41 (IC95%: –0,75 a –0,07)⁶². Dos de los ECA incluidos mostraron una mejoría de la tos después de entre 5 días y 2 semanas de tratamiento⁶². [Estudios de tratamiento (1a)]

Diversas RS que incluyen ECA realizados con pacientes adultos con síntomas de reflujo laringofaríngeo y comparan IBP frente a placebo encuentran diferencias no significativas en la resolución de los síntomas (RR = 1,18 [IC95%: 0,81–1,74]). Ambas RS concluyen que la mayoría de

Evidencias sobre el tratamiento de los IBP frente a los antagonistas H₂

- Los IBP son más eficaces que los antagonistas H₂ en el tratamiento a corto plazo del síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo (*Estudios de tratamiento 1a*).
- El tratamiento continuo a largo plazo con IBP con dosis estándar y con mitad de dosis es más eficaz que los antagonistas H₂ para prevenir las recaídas de la esofagitis (*Estudios de tratamiento 1a*).
- Los IBP a demanda o tomados de manera intermitente son más eficaces que los antagonistas H₂ en el control de los síntomas del síndrome típico de ERGE (*Estudios de tratamiento 1b*).

Recomendaciones sobre el tratamiento con IBP frente a los antagonistas H₂

- A** La primera opción de tratamiento en el síndrome típico y la esofagitis por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (dosis estándar o mitad de dosis) deberían ser los IBP.
- B** En los pacientes con síndrome típico de ERGE y síntomas leves/infrecuentes los antagonistas H₂ pueden ser una opción en el tratamiento de mantenimiento.

personas requieren un tratamiento más intensivo y prolongado para que remitan los síntomas^{64,65}. [Estudios de tratamiento (1a)]

Los diversos ECA revelan resultados contradictorios sobre la mejora de los síntomas de asma en los pacientes asmáticos con reflujo. Un ECA muestra mejora de los síntomas con lansoprazol¹²⁶. Otro ECA no muestra que el lansoprazol a dosis estándar (24 semanas) sea eficaz en el control de síntomas, ni en la reducción del tratamiento antiasmático,

de los síntomas y en la curación de la esofagitis¹³⁰. [Estudios de tratamiento (1a)]. Cuando la comparación es con los IBP los resultados son más controvertidos y la eficacia parece que pudiera ser similar^{2,15}. Los resultados de un ECA a 3 y a 5 años^{131,132} mostraron una eficacia y un impacto sobre la calidad de vida ligeramente superiores para la cirugía, pero si la dosis de omeprazol se aumentaba hasta 40–60 mg/día, los resultados eran similares. Diversos estudios con resultados a largo plazo concluyen que es muy frecuente la necesidad de tratamiento

Evidencias sobre el tratamiento de la ERGE en otras entidades clínicas

- Los IBP son más eficaces que el placebo en el tratamiento a corto plazo del dolor torácico por reflujo (*Estudios de tratamiento 1a*).
- No hay evidencia suficiente para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP a largo plazo sea eficaz para aliviar la tos asociada con la ERGE en adultos (*Estudios de tratamiento 1a*).
- No hay evidencia suficiente para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP sea eficaz para aliviar los síntomas en el reflujo laringofaríngeo en adultos (*Estudios de tratamiento 1a*).
- No hay evidencia suficiente para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP sea eficaz para aliviar los síntomas asmáticos en adultos (*Estudios de tratamiento 1a*).

Recomendaciones sobre el tratamiento de la ERGE en otras entidades clínicas

- A** La primera opción de tratamiento en el dolor torácico por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (mitad de dosis) deberían ser los IBP.
- B** En los pacientes con síndromes extraesofágicos establecidos se debería tratar con IBP con doble dosis y durante un tiempo prolongado.

pero sí en la reducción de las exacerbaciones de asma y en la mejora de la calidad de vida¹²⁷. Otro ECA muestra una mejora significativa con IBP en dosis elevadas¹²⁸.

7.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento médico es efectivo en la mayoría de los pacientes con ERGE, pero en ocasiones los fármacos no se toleran bien y/o simplemente los pacientes no quieren tomar el tratamiento durante un tiempo prolongado¹²⁹.

El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo reconstruir la barrera antirreflujo. Actualmente, la técnica quirúrgica más ampliamente aceptada es la funduplicatura^{2,15,129}. La funduplicatura consiste en reforzar la función del cardias, arropando la parte superior del estómago (*fundus*) alrededor de la porción inferior del esófago.

Los primeros ECA apuntaban una mayor eficacia del tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico^{2,15}. Una RS que incluía ECA que utilizaron antiácidos y antagonistas H₂ muestra que la cirugía presenta mejores resultados en el control

farmacológico después de la corrección quirúrgica del reflujo^{133,134}. [Estudios de tratamiento (1a)]

Los resultados de la cirugía se mejoran con la selección apropiada de los pacientes y la evaluación preoperatoria correcta¹²⁹. Los mejores predictores de un buen resultado quirúrgico son que la persona sea menor de 50 años, que presente síntomas de ERGE típicos y que éstos se resuelvan correctamente con el tratamiento médico¹³⁵. Algunos estudios han observado que la experiencia del cirujano respecto a la técnica aplicada es determinante en los resultados de la cirugía antirreflujo⁸⁴ y los cirujanos experimentados consiguen tasas de curación del 85 al 95%¹²⁹. [Estudios de tratamiento (2b)]

Una RS concluyó que la funduplicatura por laparoscopia es tan efectiva como la funduplicatura a través de cirugía abierta, presenta una menor morbilidad y requiere menos tiempo de hospitalización¹³⁶. También es menos costosa y mejor aceptada por los pacientes^{2,15}. [Estudios de tratamiento (1a)]

La morbilidad global de grupos con amplia experiencia en este tipo de intervenciones es cercana al 5%, incluyendo complicaciones médicas y quirúrgicas^{2,12,15}. Los síntomas referidos por los pacientes después de la corrección

Evidencias sobre el tratamiento quirúrgico

- La cirugía antirreflujo en pacientes con ERGE es una alternativa terapéutica comparable en eficacia al tratamiento continuado con IBP (*Estudios de tratamiento 1a*).
- Los mejores predictores de un buen resultado quirúrgico son la edad inferior a 50 años, presentar síntomas de ERGE típicos y que los síntomas se resuelvan con el tratamiento médico (*Estudios de tratamiento 1b*).
- La funduplicatura por laparoscopia es tan efectiva como la funduplicatura a través de cirugía abierta, presenta menor morbilidad y requiere menos tiempo de hospitalización (*Estudios de tratamiento 1a*).

Recomendaciones sobre el tratamiento quirúrgico

- B La cirugía antirreflujo debería realizarse mediante la técnica de funduplicatura por laparoscopia.
- B La cirugía antirreflujo debería plantearse ante el fracaso de la medicación (recidivas frecuentes, intolerancia al tratamiento farmacológico), un paciente joven, y/o el deseo expreso del paciente.
- La opción del tratamiento quirúrgico se debe personalizar y los pacientes deben estar informados de los beneficios y riesgos.

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)]

7.5. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En los últimos años ha habido un gran desarrollo de técnicas endoscópicas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Todas tienen como objetivo común potenciar las propiedades mecánicas o anatómicas de la unión esofago-gástrica para disminuir el reflujo. Las técnicas más estudiadas son la sutura endoscópica, la gastrofunduplicatura endoluminal, la gastrofunduplicatura transmural y la radiofrecuencia.

De momento, el papel de estas técnicas endoscópicas para el manejo de la ERGE en la práctica clínica no está suficientemente evaluado. No se dispone de suficientes estudios que comparen estas técnicas con el tratamiento médico y quirúrgico^{2,12,15,137}.

8. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

8.1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INICIAL (ALGORITMO 1)

(1.1) En todo paciente que consulta por síntomas de reflujo se ha de descartar la presencia de signos y síntomas de alarma: disfagia, persistente y/o progresiva, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o tumoración epigástrica. A todo paciente con síntomas de reflujo acompañado de signos y síntomas de alarma se le debe realizar una endoscopia.

(1.2) Cuando el resultado de la endoscopia es negativo se debe iniciar un tratamiento con dosis estándar de IBP durante 4 semanas y seguir las mismas indicaciones derivadas del punto 1.5. El tratamiento a seguir en los diferentes grados de esofagitis se muestra en el algoritmo 2. En los pacientes con síntomas de alarma y con otros hallazgos endoscópicos diferentes a la esofagitis debe actuarse en función del resultado.

(1.3) La ERGE tiene diversas formas de presentación. La pirosis y la regurgitación son los síntomas característicos y más frecuentes de ERGE y definen el síndrome de reflujo típico. En AP muchas personas consultan por molestias características de ERGE (pirosis y regurgitación) leves en cuanto a frecuencia y/o intensidad. La ERGE puede ocasionar episodios de dolor torácico no cardíaco por reflujo que puede asociarse a pirosis y/o regurgitación. La ERGE también puede

presentarse con un síndrome clínico que sugiera una enfermedad extraesofágica y en este caso se seguirá el algoritmo 3.

(1.4) En la mayoría de los pacientes con reflujo ocasional el tratamiento a demanda con antiácidos y/o antisecretores (tomar la medicación únicamente cuando se presentan los síntomas leves de pirosis o regurgitación) y el consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas es suficiente. La decisión de usar IBP depende de la rapidez de acción que se quiera conseguir, la respuesta individual y el precio del producto. En el caso de que los síntomas ocasionales aumenten de frecuencia, intensidad y/o duración el manejo de estos pacientes será el mismo que el de los pacientes con síndrome típico de reflujo.

(1.5) Existe consenso en que en los pacientes con sospecha diagnóstica de reflujo típico de ERGE y dolor torácico por reflujo se puede iniciar un tratamiento empírico con IBP a dosis estándar durante 4 semanas. Se aconseja tomar los IBP antes del desayuno. La remisión de los síntomas reafirma el diagnóstico clínico de ERGE. Se debería dar consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas, y tranquilizar e informar a los pacientes acerca de la enfermedad y de los posibles –aunque escasos– efectos secundarios de los IPB.

(1.6) En los pacientes que no responden a la dosis estándar de IBP parece razonable dar IBP en dosis doble y prolongar el tiempo de tratamiento durante 4–8 semanas. Se aconseja que los IBP se tomen repartidos en dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena.

(1.7) Cuando se ha conseguido la remisión de los síntomas de reflujo, ya sea al finalizar el tratamiento empírico con la dosis estándar durante 4 semanas (en los casos de ERGE sintomática), el tratamiento con IBP en dosis estándar (en los casos de endoscopia negativa) o tras el aumento y prolongación del tratamiento con IBP (en los casos en los que no se ha conseguido inicialmente la remisión con dosis estándar), se contempla el tratamiento a largo plazo según se refiere en el algoritmo 4.

(1.8) Si el paciente presenta mal control de los síntomas a pesar de la dosis doble, debe plantearse la realización de una endoscopia en aquellos pacientes en los que nunca se ha realizado y/o derivación al especialista, en caso de que no se haya consultado previamente, para investigar el fracaso terapéutico.

8.2. TRATAMIENTO DE LA ERGE CON LESIONES DE ESOFAGITIS (ALGORITMO 2)

(2.1) La endoscopia permite visualizar directamente la mucosa del estómago y evaluar la presencia de esofagitis. La clasificación más utilizada actualmente para graduar la esofagitis es la de Los Ángeles. La esofagitis leve y moderada

(grados A-B) se debe tratar de forma diferente a la grave (grados C-D). En la esofagitis grave es aconsejable derivar al paciente al especialista si el médico de AP tiene poca experiencia en este tipo de pacientes y siempre que exista esófago de Barrett y estenosis.

(2.2) En la esofagitis leve y moderada (grados A-B) se debe iniciar un tratamiento con IBP en dosis estándar de IBP durante 4 semanas. Se recomienda tomar los IBP antes del desayuno. Se debería dar consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas y tranquilizar e informar a los pacientes acerca de la enfermedad y de los posibles efectos secundarios de los IBP.

(2.3) En los pacientes que no responden a la dosis estándar de IBP parece razonable dar IBP en dosis doble y prolongar el tiempo de tratamiento durante 4–8 semanas. Se aconseja que los IBP se tomen repartidos en dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena.

(2.4) En la esofagitis grave (grados C-D) es preferible un tratamiento con IBP en dosis doble y durante 8 semanas. Se aconseja que los IBP se tomen repartidos en dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena. La esofagitis grave requerirá un seguimiento más estricto.

(2.5) En los pacientes que no responden a la dosis doble de IBP durante 8 semanas parece razonable prolongar el tratamiento con IBP en dosis doble.

(2.6) Cuando se ha conseguido la remisión de los síntomas de reflujo, ya sea al finalizar el tratamiento con IBP en dosis estándar 4 semanas o más (esofagitis leve y moderada) o IBP a dosis doble 8 semanas o más (esofagitis grave), los pacientes deberían iniciar un tratamiento de mantenimiento y seguir los pasos del algoritmo 4. Aunque los síntomas se controlen adecuadamente es necesario mantener el tratamiento a largo plazo.

(2.7) Si el paciente presenta mal control, debe plantearse la derivación al especialista, en caso de que no se haya consultado, para investigar el fracaso terapéutico.

8.3. TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES EXTRAESOFÁGICOS DE LA ERGE (ALGORITMO 3)

(3.1) Los pacientes con enfermedad extraesofágica se deben tratar con IBP con dosis doble y durante un tiempo prolongado. Se aconseja que los IBP se tomen repartidos en dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena. Se debería dar consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas (algoritmo 1) y tranquilizar e informar a los pacientes acerca de la enfermedad y de los posibles efectos secundarios de los IBP. En estos pacientes, antes de iniciar el tratamiento, no es necesario realizar una endoscopia dado su escaso rendimiento, de no haber otros motivos que la indiquen.

(3.2) Cuando se ha conseguido la remisión de los síntomas de reflujo los pacientes deberían iniciar el ensayo de retirada y observación para investigar posibles recidivas introduciendo si procede el tratamiento de mantenimiento según los pasos del algoritmo 4.

(3.3) En los pacientes que no responden al tratamiento se debería hacer una pH-metría para determinar la exposición ácida del esófago. Actualmente hay datos que indican una mayor eficacia de realizar una pH-metría más impedanciometría, ya que esta técnica puede establecer no sólo la

presencia de reflujo ácido, sino también la de reflujo no ácido. No obstante, la impedanciometría es una técnica en fase de investigación y sólo disponible en algunos centros.

(3.4) Si los resultados de la pH-metría indican reflujo ácido se debe plantear investigar el fracaso terapéutico.

(3.5) Si los resultados de la pH-metría no indican reflujo ácido se deben investigar otras posibles causas de reflujo debidas a la existencia de otros factores relacionados con la existencia de los síntomas gastroesofágicos.

8.4. REMISIÓN DE SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (ALGORITMO 4)

(4.1) Una vez conseguida la remisión (de los síntomas esofágicos, extraesofágicos y/o cicatrización de las lesiones), se contempla la estrategia a largo plazo.

(4.2) Al finalizar el tratamiento a corto plazo de los síndromes de reflujo típico, síndromes de dolor torácico por reflujo o síndromes extraesofágicos, parece razonable realizar un ensayo de retirada en aquellos pacientes que han respondido de manera adecuada al tratamiento inicial, ya que algunos no volverán a presentar síntomas o muy de vez en cuando. De esta manera puede evitarse un tratamiento prolongado innecesario.

(4.3) Los pacientes que no presentan recidivas tras el ensayo de retirada en principio están curados y no deben seguir tomando tratamiento. En estos pacientes se aconseja control evolutivo y de presentar síntomas nuevamente reiniciar el mismo tratamiento que en el primer episodio.

(4.4) Los pacientes que presentan recidivas tras el ensayo de retirada deben reiniciar el tratamiento. En la ERGE sintomática se deben dar IBP en dosis estándar y en los pacientes con síntomas extraesofágicos IBP en dosis doble.

(4.5) En los pacientes con ERGE sintomática que no responden a la dosis estándar de IBP parece adecuado administrar IBP en dosis doble.

(4.6) Si tras el seguimiento inicial hay un buen control de la sintomatología, ajustaremos la dosis según las necesidades de medicación del paciente buscando la mínima necesaria en aras de la eficiencia. Encontrar la dosis adecuada para cada paciente puede llevarnos algún tiempo, ya que no todos responderán a la misma pauta. Algunos pacientes podrán controlar los síntomas del reflujo con el tratamiento a demanda o con el tratamiento intermitente. En ese proceso se le debe animar y aconsejar.

(4.7) En los pacientes con esofagitis leve (grado A) y moderada (grado B) nos planteamos un tratamiento continuado disminuyendo progresivamente la dosis hasta encontrar la mínima eficaz.

(4.8) En los pacientes con esofagitis grave (grados C-D) nos planteamos un tratamiento con IBP con dosis estándar a largo plazo.

(4.9) En los pacientes que responden a la dosis estándar de IBP parece razonable continuar el tratamiento, aunque hay casos individuales que se mantienen bien controlados con la mitad de dosis. En los pacientes que no responden a la dosis estándar de IBP parece razonable dar IBP en doble dosis.

(4.10) En los pacientes en los que existe un buen control parece razonable plantear un tratamiento continuado disminuyendo progresivamente la dosis hasta encontrar la mínima eficaz.

(4.11) Si el paciente presenta mal control o necesita medicación continuada en dosis doble, debe plantearse la derivación al especialista para investigar el fracaso terapéutico en caso de que no se haya consultado. En algunos pacientes se podría valorar la alternativa de la cirugía, 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.

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES:

Mónica Ausejo Segura. Farmacéutica. Área 11 Atención Primaria. Madrid

Joan Gené Badia. Médico de Familia. CAPSE. Universidad de Barcelona. Barcelona

María José Martínez Zapata. Farmacóloga. Centro Coch-rane Iberoamericano. Barcelona

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

Concepción Moreno Iribas. Medicina Preventiva y Salud. Pública. Instituto de Salud Pública. Navarra

Maite Novella Duran. Gastroenterólogo. Hospital Can Misses. Ibiza

Juan Carlos Palacín Arbués. Médico de Familia. Director de Atención Primaria. Sector Huesca. Servicio Aragonés de Salud. Huesca

F. Xavier Puigdangoles Armengol. Médico de Familia. ABS Sant Fruitós. Sant Fruitós del Bages, Barcelona

Rafael Rotaeche del Campo. Médico de Familia. Centro de Salud Alza. Guipúzcoa

Carme Vela Vallespín. Médico de Familia. ABS del Riu Nord i Sud. Santa Coloma, Barcelona

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

Fuentes de financiación

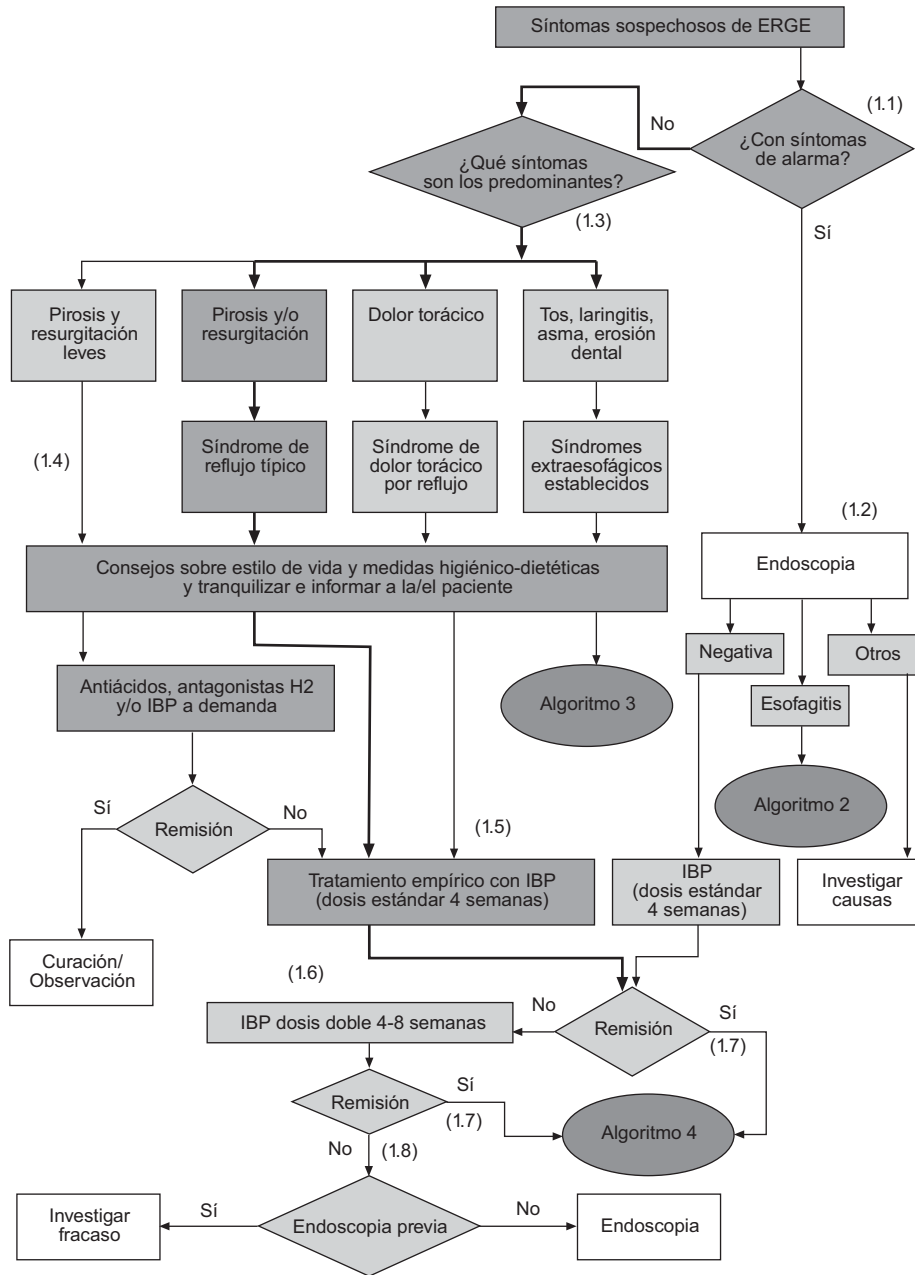
Esta guía de práctica clínica y su actualización ha contado con la financiación externa de Laboratorios Almirall. Los patrocinadores no han influido en su elaboración.

Conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado sus potenciales conflictos de interés (consultar el apartado correspondiente en <http://www.guiasgastro.net/>).

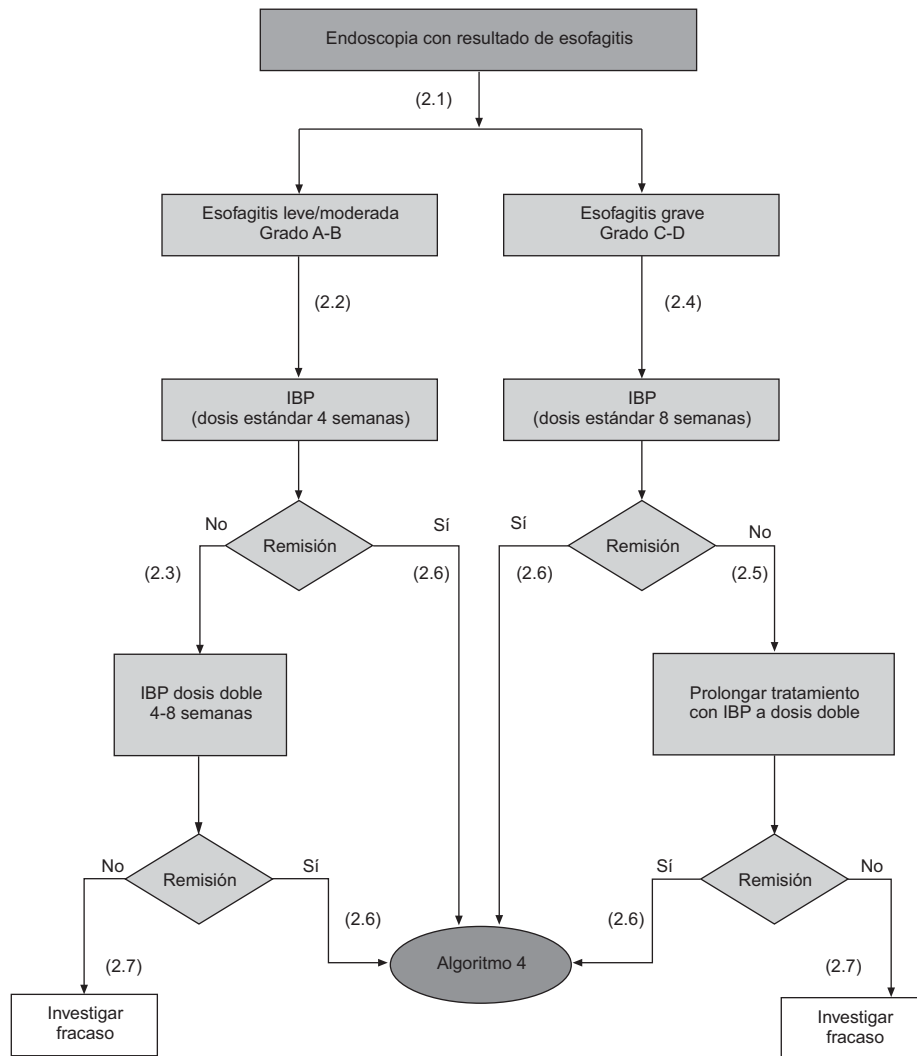
Algoritmos

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento inicial de la ERGE

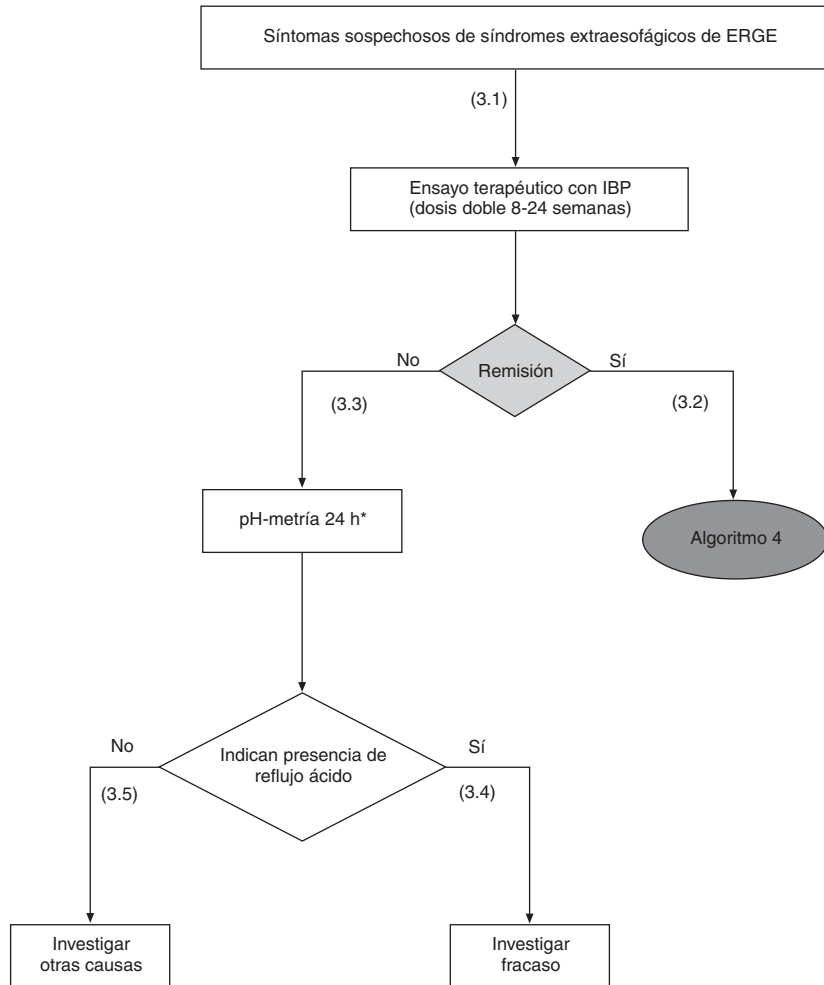


— A través de este trazo pasarán la mayoría de los pacientes atendidos en atención primaria.

Algoritmo 2. Tratamiento de la ERGE con lesiones de esofagitis

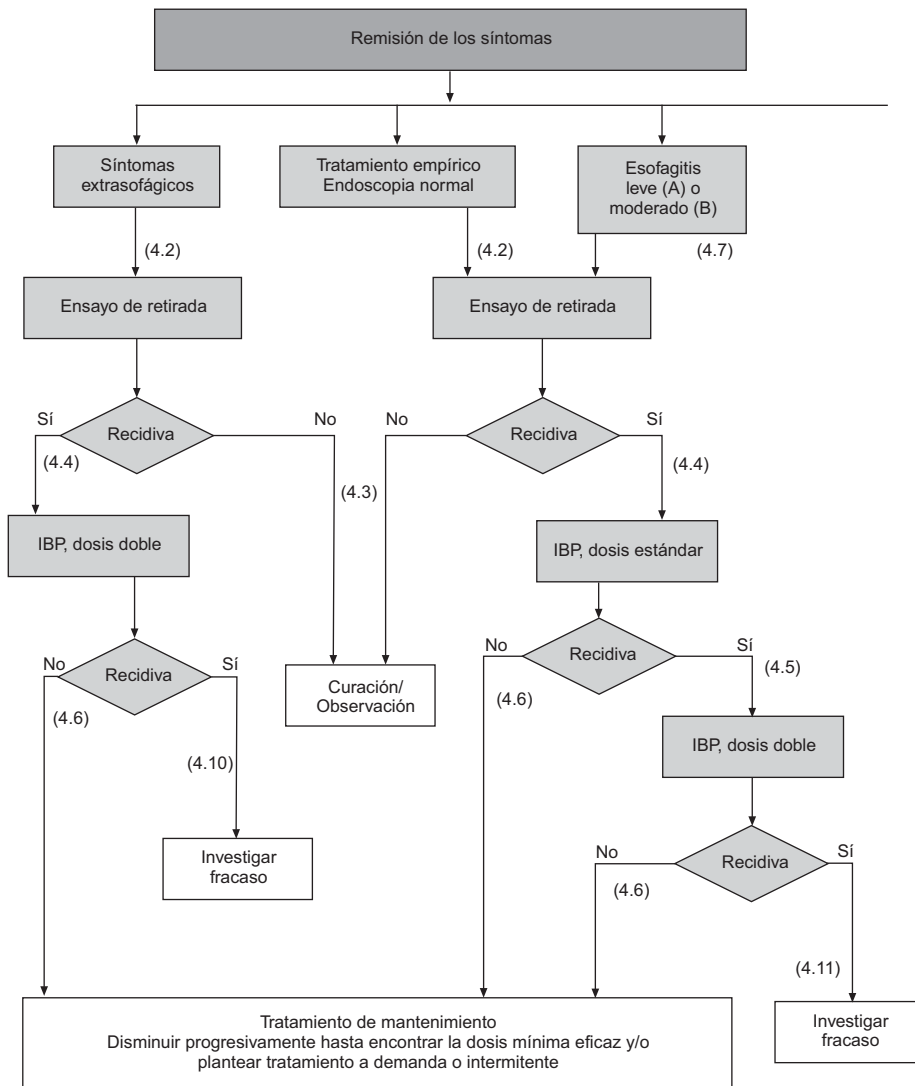


Algoritmo 3. Tratamiento de los síndromes extraesofágicos de ERGE

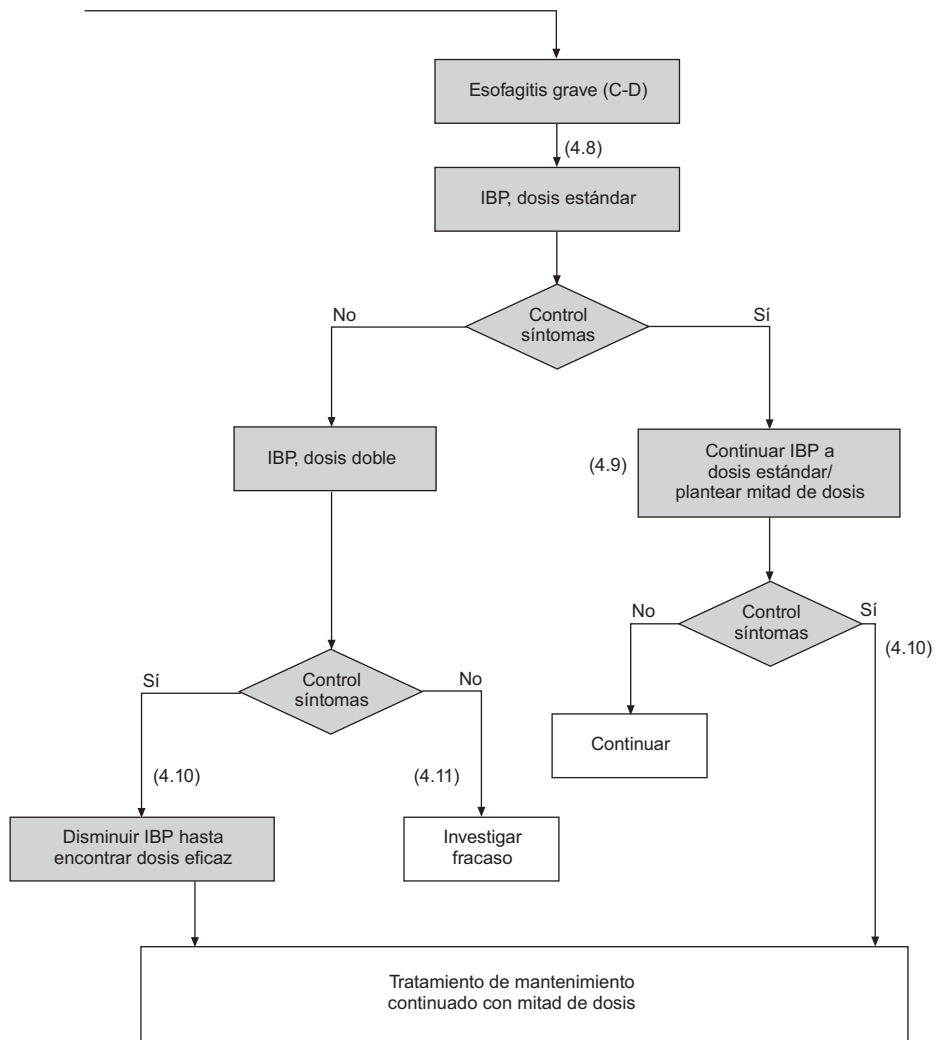


*pH-metría + impedanciometría

Algoritmo 4. Remisión de síntomas y tratamiento de mantenimiento



Valorar endoscopia si no se ha realizado previamente



Resumen de las recomendaciones GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE ERGE Actualización 2007

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- La ERGE se define como la “condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones” (*Consenso internacional*).
- Los pacientes presentan una peor calidad de vida cuando los síntomas de reflujo son moderados y/o éstos se presentan 2 o más veces por semana (*Estudios de historia natural 2c*).
- La ERGE se manifiesta con síntomas (esofágicos y extraesofágicos), con lesiones de la mucosa esofágica, o con síntomas y lesiones (*Estudios de historia natural 2c*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de molestias ocasionadas por la pirosis y la regurgitación (*Estudios de prevalencia de síntomas 2a*).
- Otros síntomas que acompañan al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño (*Estudios de prevalencia de síntomas 2b*).
- La ERGE puede ocasionar episodios de dolor torácico no cardíaco. Este síntoma define al síndrome de dolor torácico por reflujo (*Estudios de prevalencia de síntomas 2b*).
- La disfagia ocurre en una proporción pequeña de pacientes con lesiones esofágicas (*Estudios de prevalencia de síntomas 2c*).
- Los síntomas de alarma son: disfagia persistente y/o progresiva, el vómito persistente, la hemorragia gastrointestinal, la anemia ferropénica, la pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable (*Estudios de prevalencia de síntomas 2c*).
- Los síntomas de alarma tienen un limitado valor predictivo para descartar cáncer gastrointestinal (*Estudios de diagnóstico 2c*).

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

- En España, la prevalencia de ERGE se estima entre el 10 y el 15%, cifra que se sitúa un poco por debajo de la media de los países de Europea y de América del Norte y por encima de los de Asia (*Estudios de prevalencia 2a*).
- La prevalencia del ERGE ha aumentado en las últimas décadas (*Estudios de prevalencia 2a*).

LA HISTORIA NATURAL

- La ERGE es una enfermedad de carácter crónico que presenta síntomas episódicos de intensidad variable y períodos intermitentes de remisión (*Estudios de historia natural 2c*).
- La gravedad y duración de los síntomas de la ERGE no se relacionan con la presencia y gravedad de las lesiones del esófago (*Estudios de historia natural 2c*).

Entre paréntesis se describen los tipos de estudio y los niveles de evidencia.

A

B

C

D

Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO

A partir de síntomas

- B** El diagnóstico clínico del síndrome de reflujo típico de ERGE se debe realizar a partir de los síntomas de pirosis y regurgitación cuando éstos son los síntomas predominantes.
- Durante la anamnesis se debe utilizar un vocabulario sencillo y preguntar acerca de los síntomas utilizando la descripción de los mismos.

Con ensayo terapéutico con IBP

- B** En los pacientes con sospecha diagnóstica de ERGE y sin signos y/o síntomas de alarma se debería iniciar un tratamiento empírico con IBP.
- En el tratamiento empírico con IBP se debería administrar la dosis estándar durante un período de 2 a 4 semanas.

Con endoscopia

- B** No se debería realizar una endoscopia para confirmar o descartar una esofagitis cuando los síntomas típicos de pirosis y regurgitación son predominantes.
- A** Se debe realizar una endoscopia ante la sospecha de una estenosis de esófago, un esófago de Barrett y/o un adenocarcinoma de esófago.
- B** Se debe realizar una endoscopia ante la presencia de signos y/o síntomas de alarma de complicación de una ERGE (disfagia, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica).

Con pH-metría

- B** En pacientes que no responden al tratamiento empírico y no se observan lesiones de esofagitis en la endoscopia se debe de realizar una pH-metría para investigar la presencia de reflujo.
- Toda pH-metría debe ir precedida de la realización de una endoscopia.

RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA Y DETECCIÓN PRECOZ

Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago

- B** En pacientes con ERGE crónica no se recomienda el cribado con endoscopia para detectar precozmente el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago.
- Los pacientes diagnosticados de ERGE crónica y/o esófago de Barrett deberían estar informados de las implicaciones de estos diagnósticos y conocer los posibles beneficios y riesgos de la detección precoz para el adenocarcinoma de esófago.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas

- B** Se debería entrevistar a los pacientes sobre los diferentes factores de riesgo que pueden desencadenar o agravar los síntomas de ERGE.
- B** Las personas con sobrepeso u obesidad y/o fumadoras deberían recibir consejo claro, específico y personalizado dirigido a modificar el riesgo de presentar síntomas de ERGE.
- B** Siempre que sea posible se deberían sustituir los medicamentos que potencialmente empeoran la ERGE.
- C** Se debería dar consejo para evitar alimentos, bebidas y comidas copiosas y ricas en grasas que puedan producir o exacerbar los síntomas de la ERGE.
- C** Los pacientes con ERGE deberían practicar ejercicio físico regular 30 minutos o más al día, pero evitando el ejercicio físico intenso.
- C** Algunos pacientes con ERGE pueden beneficiarse si evitan acostarse antes de que transcurra una hora después de la ingesta, y si duermen acostados sobre el lado izquierdo y elevan la cabecera de la cama unos 15-30 cm.

A B C D Grado de recomendación

Recomendación por consenso del grupo de trabajo

Antiácidos y alginatos

- B** Los antiácidos a demanda solos y/o en combinación con los alginatos se pueden utilizar para controlar los episodios leves de pirosis.
- Se debería informar a las personas de los potenciales efectos secundarios de los antiácidos y/o alginatos (estreñimiento, diarrea, vómitos, gas).

Antagonistas H₂

- B** Los antagonistas H₂ son una opción en el tratamiento en el síndrome típico de la ERGE y de la esofagitis por reflujo en su fase aguda (dosis estándar) y de mantenimiento (dosis estándar y/o mitad de dosis).
- B** Los antagonistas H₂ a demanda o pautados de forma intermitente se pueden utilizar para el control de los síntomas crónicos de reflujo.
- Se debería informar a las personas de los posibles efectos secundarios de los antagonistas H₂ (citopenias, ginecomastia, alteraciones de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad).

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

- A** El tratamiento del síndrome típico y la esofagitis por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (dosis estándar o inferior) deberían ser con IBP.
- B** Los IBP a demanda o de forma intermitente se pueden utilizar para controlar los síntomas de reflujo a largo plazo en el síndrome por reflujo típico y en la esofagitis leve.
- A** En la esofagitis grave el tratamiento con IBP de mantenimiento ha de ser continuado.
- En los pacientes que no responden a la dosis estándar de IBP es razonable aumentar la dosis y dividirla en dos tomas diarias.
- Se aconseja tomar los IBP antes del desayuno y, en caso de 2 tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena.
- Se debería informar a las personas de los posibles efectos secundarios de los IBP (náuseas, diarreas y cefaleas).

IBP frente a los antagonistas H₂

- A** La primera opción de tratamiento en el síndrome típico y la esofagitis por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (dosis estándar o mitad de dosis) deberían ser los IBP.
- B** En los pacientes con síndrome típico de ERGE y síntomas leves/infrecuentes los antagonistas H₂ pueden ser una opción en el tratamiento de mantenimiento.

ERGE en otras entidades clínicas

- Los pacientes con sospecha de síndrome de dolor torácico no cardíaco por reflujo se deben tratar de la misma manera que los pacientes con síndrome por reflujo típico.
- A** La primera opción de tratamiento en el dolor torácico por reflujo tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (mitad de dosis) deberían ser los IBP.
- B** En los pacientes con síndromes extraesofágicos establecidos se debería tratar con IBP con doble dosis y durante un tiempo prolongado.

Tratamiento quirúrgico

- B** La cirugía antirreflujo debería realizarse mediante la técnica de funduplicatura por laparoscopia.
- B** La cirugía antirreflujo debería plantearse ante el fracaso de la medicación (recidivas frecuentes, intolerancia al tratamiento farmacológico), un paciente joven y/o el deseo expreso del paciente.
- La opción del tratamiento quirúrgico se debe personalizar y los pacientes deben estar informados de los beneficios y riesgos.

A **B** **C** **D** Grado de recomendación

Recomendación por consenso del grupo de trabajo

Bibliografía

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54:710-7.
- Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367:2086-100.
- Ponce J, Vegazo O, Beltran B, Jimenez J, Zapardiel J, Calle D, Iberge Study Group, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:175-84.
- Liker H, Hungin P, Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18:393-400.
- Mason J, Hungin AP. Review article: gastro-oesophageal reflux disease—the health economic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):20-31.
- Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:259-72.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [Editorial]. *ACP J Club*. 1995;123:A12.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, GRADE Working Group, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
- Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ*. 2006;332:88-93.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20 quiz 1943.
- Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley J, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut*. 2004;53:1-24.
- Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:15-35.
- Junghard O, Carlsson R, Lind T. Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease trials. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:1197-9.
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1459-65.
- DeVault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190-200.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335:205-8.
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131:390-401.
- Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson LG, Molstad S, Akerlind I, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53:378-82.
- 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;94:1434-42.
- Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1045-52.
- Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut*. 2005;54:40-5.
- Jones R, Galmiche JP. Review: what do we mean by GERD?—definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):2-10.
- Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke 3rd GR, Díaz-Rubio M. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:969-75.
- Heading RC. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:3-8.
- Díaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke 3rd GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:95-105.
- El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:17-26.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:275-85.
- Moayyedi P, Axon ATR. Gastro-oesophageal reflux disease: the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):11-9.
- Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:751-60.
- Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res*. 2001;18:1367-72.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004;53:1730-5.
- Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:705-17.
- Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:749-57.
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143:199-211.
- Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2619-28.
- Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo Jr CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006;354:2340-8.
- Ortiz V, Ponce M, Fernandez A, Martinez B, Ponce JL, Garrigues V, et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:696-700.
- Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, Locke 3rd GR, Díaz-Rubio M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:229-33.
- Nilsson M, Lagergren J. The relation between body mass and gastro-oesophageal reflux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:1117-23.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166:965-71.
- Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1430-6.

42. Ontario Guidelines for Peptic Ulcer Disease and Gastroesophageal Reflux. Primera edición, año 2000. <http://www.thecem.net/Downloads/gerd.pdf>. Revisado en diciembre 2006.
43. Bigard MA, Pelletier AL. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;3:C58–61.
44. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:719–20.
45. Gisbert JP, Piqué J. Indications and consequences of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:697–709.
46. Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):32–40.
47. Delaney B, Moayyedi P, Forman D. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Evid*. 2005;13:518–34.
48. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Lock III GR, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122:55–9.
49. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52:1085–9.
50. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. A Report of the Working Party of the British Society of Gastroenterology, Noviembre de 2005. Disponible en: <http://www.bsg.org.uk/>.
51. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10:1–158.
52. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut*. 2005;54:1062–6.
53. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1050–61.
54. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol*. 2005;162:454–60.
55. Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:759–68.
56. Mashimo H, Wagh MS, Goyal RK. Surveillance and screening for Barrett esophagus and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S33–41.
57. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk?. *Gut*. 2005;54(Suppl 1):1–5.
58. Hungin AP, Raghunath AS, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extra-oesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract*. 2005;22:591–603.
59. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:1222–8.
60. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1226–32.
61. Irwing RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):80S–94S.
62. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004823. DOI:10.1002/14651858.CD004823.
63. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ*. 2006;332:11–7.
64. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005;294:1534–40.
65. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2646–54.
66. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:385–92.
67. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD001496.
68. Hopkins C, Yousaf U, Pedersen M. Acid reflux treatment for hoarseness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007.
69. Talley NJ. What the physician needs to know for correct management of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl. 2):23–30.
70. Moayyedi P, Duffy J, Delaney B. New approaches to enhance the accuracy of the diagnosis of reflux disease. *Gut*. 2004;53(Suppl 4):55–7.
71. Shaw M. Diagnostic utility of reflux disease symptoms. *Gut*. 2004;53(Suppl 4):25–7.
72. 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(12 Suppl):S3–S23.
73. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ*. 1989;298:30–2.
74. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Kock KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45(suppl 2):37–42.
75. Tack J, Talley N, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–79.
76. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1023–9.
77. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:539–47.
78. Fraser A, Delaney B, Moayyedi P. Symptom-based outcome measures for dyspepsia and GERD trials: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:442–52.
79. 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.
80. Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl. 1): 64–9.
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;96:27-34.
82. Zaninotto G, Molena D, Ancona E. A prospective multicenter study on laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease in Italy: type of surgery, conversions, complications, and early results. Study Group for the Laparoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease of the Italian Society of Endoscopic Surgery (SICE). *Surg Endosc.* 2000;14:282-8.
 83. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress?. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:33-45.
 84. 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.
 85. Lundell L, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Calmiche JP. Endoscopic assessment of oesophagitis—clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45:172-80.
 86. Savary M, Miller G. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Solothurn, Switzerland: Grassmann; 1977. p. 135.
 87. National Guidelines Research and Development Unit. Dyspepsia: managing adults in primary care. London: National Guidelines Research and Development Unit; 2004.
 88. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical launch of the SIGN Dyspepsia guideline. March 18, 2003.
 89. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y centro Cochrane Iberoamericano; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3.
 90. van Herwaarden MA, Smout AJ. Diagnosis of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:759-74.
 91. Bodger K, Trudgill N. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. British Society of Gastroenterology. Guidelines in Gastroenterology. November 2006.
 92. Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Practice Guidelines: Esophageal Reflux Testing. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:668-85.
 93. Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1983;28:559-63.
 94. Farup PG, Weberg R, Berstad A, Wetterhus S, Dahlberg O, Dybdahl J, et al. Low-dose antacids versus 400 mg cimetidine twice daily for reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25:315-20.
 95. 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;15:152-9.
 96. Castell DO, Dalton CB, Becker D, Sinclair J, Castell JA. Alginic acid decreases postprandial upright gastroesophageal reflux. Comparison with equal-strength antacid. *Dig Dis Sci.* 1992;37:589-93.
 97. Stanciu C, Bennett JR. Alginate-antacid in the reduction of gastro-oesophageal reflux. *Lancet.* 1974;1:109-11.
 98. Lai IR, Wu MS, Lin JT. Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginic acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:747-54.
 99. Monés J, Carrio I, Sainz S, Berna L, Clave P, Liszky M, et al. Gastric emptying of two radiolabeled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med.* 1995;22: 1123-8.
 100. 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;14:911-8.
 101. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastroesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:143-53.
 102. Moayyedi P, Delaney B, Forman D. Gastro-oesophageal reflux disease. In: *Clinical Evidence.* 13th ed. London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2005.
 103. Lohitnavy M, Lohitnavy O, Thangkeattayanon, Srichai W. Reduced oral itraconazole bioavailability by antacid suspension. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30:201-6.
 104. Fulco PP, Vora UB, Bearman GM. Acid suppressive therapy and effects on protease inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2006;40: 1974-83.
 105. 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 Database Syst Rev.* 2006;3:CD002095.
 106. 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;94:92-7.
 107. Pirvulescu I, Gheorghe C, Becheanu G, Gheorghe L, Iacob R, Simionov I, et al. The efficiency of the treatment with famotidine in non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Archives de L'Union Medicale Balkanique.* 2003;38:149-53.
 108. Khan M, Santana J, Donellan C, Preston C, Moayyedi P. Pharmacological therapies in the short term treatment of oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* (in press).
 109. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003245.
 110. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1299-312.
 111. Talley NJ, Armstrong D, Junghard O, Wiklund I. Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:371-6.
 112. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:227-31.
 113. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastro-oesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine and placebo: evidence from randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2001;23: 998-1017.
 114. Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomised, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis.* 2005;37:741-50.
 115. 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.
 116. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use. *Alimen Pharmacol Ther.* 2003;17:1237-45.

117. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;4:743.
118. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1452–8.
119. Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Bruley des Varannes S, Vavasseur F, Taccoen A, Fiorentini P, et al. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg on intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:575–82.
120. Hunt RH, Armstrong D, James C, Chowdhury SK, Yuan Y, Fiorentini P, et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1949–56.
121. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, Veldhuyzen van Zanten SJ, Bytzer P. On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1–12.
122. Ontario Programme for optimal therapeutic. Ontario Guideline for peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux. June, 2000. Disponible en: <http://www.thecem.net/Downloads/gerd.pdf> (consultado en marzo 2007).
123. Yang YX, Lewis J, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA.* 2006;296:2947–53.
124. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, Lund H, Moum B. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms – a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2005;59:655–64.
125. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Wiklund I, Moum B. Long-term management of patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease — a Norwegian randomised prospective study comparing the effects of esomeprazole and ranitidine treatment strategies on health-related quality of life in a general practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2006;60:15–22.
126. Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S, Ohki I, Tokushima M, Kusano M, et al. A proton pump inhibitor, lansoprazole, ameliorates asthma symptoms in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease [Abstract]. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209:181–9.
127. Littner MR, Leung FW, Ballard 2nd ED, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest.* 2005;128:1128–35.
128. Wong CH, Chua CJ, Liam CK, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease in ‘difficult-to-control’ asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1321–7.
129. Novitsky YW, Paton BL, Kercher KW, Heniford BT. Current aspects of surgical management of GERD. *Surg Technol Int.* 2006;15:53–62.
130. Allgood PC, Bachmann M. Medical or surgical treatment for chronic gastro-oesophageal reflux? A systematic review of Publisher evidence effectiveness. *Eur J Surg.* 2000;166:713–21.
131. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Lamm M, et al. Long-term management of gastroesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:879–87.
132. 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;192:172–9.
133. 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;285:2331–8.
134. Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastro-oesophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:601–5.
135. Jackson PG, Gleiber MA, Askari R, Evans SR. Predictors of outcome in 100 consecutive laparoscopic antireflux procedures. *Am J Surg.* 2001;181:231–5.
136. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, Carrara A, Marrese R, Gaspari AL, et al. Evidence-based appraisal of antireflux fundoplication. *Ann Surg.* 2004;239:325–37.
137. Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA Institute medical position statement on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1313–4.