

• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA

Dr. Jaime Alvarado Bestene
Dra. Albis Cecilia Hani de Ardila
Dr. Alberto Rodríguez Varón
Dr. Paulo Emilio Archila Falla
Dr. Oscar Beltrán Galvis

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Jaime Alvarado Bestene
Decano
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dra. Albis Cecilia Hani de Ardila
Profesora Asociada
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana

Dr. Alberto Rodríguez Varón
Profesor Asociado
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana

Dr. Paulo Emilio Archila Falla
Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana

Dr. Oscar Beltrán Galvis
Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología
Universidad Nacional
Coordinador Gastroenterología
Clínica San Pedro Claver - ISS - Santafé de Bogotá

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Jaime Alvarado Bestene
Decano
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana
Decano Coordinador

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE	
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	15
1. CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD	16
1.1. Definición	16
1.2. Epidemiología	16
1.2.1. Factores de riesgo	16
1.3. Fisiopatología	17
1.4. Manifestaciones clínicas	18
2. ENFERMEDADES ASOCIADAS CON ULCERA PEPTICA	19
2.1. Enfermedad pulmonar crónica	19
2.2. Cirrosis	20
2.3. Insuficiencia renal crónica (IRC)	20
2.4. Síndrome de Zollinger Ellison	20
2.5. Otras asociaciones patológicas	21
3. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA	21
4. DISPEPSIA	22
5. ULCERA PEPTICA	24
5.1. Pronóstico de la úlcera péptica	24
6. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> Y ULCERA PEPTICA	25
7. COMPLICACIONES	27
7.1. Hemorragia	27
7.1.1. Indicaciones de la terapia endoscópica	28
7.1.2. Técnicas hemostáticas	28
7.2. Obstrucción	30
7.3. Perforación	30
8. REFLUJO GASTROESOFAGICO (RGE)	30
8.1. Definición y generalidades	30
8.2. Métodos diagnósticos	33
8.2.1. Monitoreo de pH de 24 horas	33
8.2.2. Manometría esofágica	33
9. TRATAMIENTO MEDICO DE LA ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA	34
9.1. Objetivos del tratamiento	34

- 9.2. Opciones terapéuticas 34
 - 9.2.1. Educación 34
 - 9.2.2. Dieta 34
 - 9.2.3. Neutralizantes ácidos 35
 - 9.2.4. Sucralfato 36
 - 9.2.5. Antagonistas de receptores H2 36
 - 9.2.6. Inhibidores de la bomba de protones 37
- 9.3. Terapia de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* 38
 - 9.3.1. Esquemas triples 39
 - 9.3.2. Esquemas dobles 39
 - 9.3.3. Otros esquemas 39
 - 9.3.4. Resumen de la recomendación actual de tratamiento de la úlcera péptica, basada en la evidencia 40
- 9.4. Manejo de la úlcera refractaria 41
- 9.5. Terapia de mantenimiento 42
- 10. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO 43
 - 10.1. Objetivos del tratamiento 43
 - 10.2. Tratamiento no farmacológico 44
 - 10.3. Opciones terapéuticas farmacológicas 44
 - 10.3.1. Neutralizantes ácidos 45
 - 10.3.2. Sucralfato 45
 - 10.3.3. Proquinéticos 45
 - 10.3.4. Supresores de la secreción ácida 45
 - 10.3.4.1. Antagonistas H2 45
 - 10.3.4.2. Inhibidores de la bomba de protones 46
 - 10.4. Manejo de pacientes con presentaciones atípicas de ERGE. 47
 - 10.4.1. Dolor torácico no cardíaco 47
 - 10.4.2. Asma bronquial 47
 - 10.4.3. Manifestaciones otorrinolaringológicas 48
 - 10.5. Terapia de mantenimiento en ERGE 48
- 11. HISTORIA NATURAL DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO 50

12. ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES Y ENFERMEDAD	
ACIDO PEPTICA	51
12.1. Estrategias terapéuticas	51
12.2. AINES y <i>Helicobacter pylori</i>	52
13. CIRUGIA PARA LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA	52
13.1. Intratabilidad	52
13.1.1. Elección del procedimiento quirúrgico	53
13.2. Hemorragia	53
13.3. Perforación	54
13.4. Penetración	54
13.5. Estenosis pilórica	54
14. INDICACIONES PARA CIRUGIA EN ENFERMEDAD POR	
REFLUJO GASTROESOFAGICO	54
BIBLIOGRAFIA	57

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION
DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS
ASCOFAME

1. CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD

1.1. Definición.

La enfermedad ácido péptica es una entidad crónica, recurrente, en la cual, por acción del ácido y la pepsina y con la presencia de factores predisponentes, se produce úlcera de la mucosa digestiva, es decir, una solución de continuidad que sobrepasa la muscular de la mucosa en cualquiera de los segmentos superiores del tubo digestivo.

1.2. Epidemiología

En los Estados Unidos se diagnostican 500.000 casos nuevos de úlcera péptica cada año, con 4 millones de recurrencias, una mortalidad del 2% y una prevalencia del 1,8% en ambos sexos (1).

En el Estudio Nacional de Salud de Colombia no se contempló la enfermedad ácido péptica en forma aislada para cálculo de prevalencia. Solamente se hace referencia a la morbilidad general de enfermedades digestivas con una tasa del 9,9 % en el Instituto de Seguros Sociales, siendo los principales diagnósticos las hernias inguinales y umbilicales, la gastritis y la úlcera péptica, con un riesgo aparentemente mayor para la mujer trabajadora y un ligero predominio del sexo femenino (2).

En lo que tiene que ver con mortalidad, tenemos una tasa de 43 por millón y una prevalencia del 0.7% para ambos sexos en Colombia, y de un 0,9%, con una tasa de 46 por millón en Santafé de Bogotá (3).

El 90% de las úlceras recurren, con predominio de las duodenales, que lo pueden hacer tres o cuatro veces en el primer año de tratamiento, 15-20% de los casos nuevos (4). Si se da tratamiento de mantenimiento, la recurrencia baja al 25-50%, cifra que casi desaparece al erradicar el *Helicobacter pylori*.

Entre las complicaciones de la úlcera duodenal, la hemorragia se presenta en el 2-3% de los pacientes por año, mientras que la perforación y obstrucción suceden en menos del 5% de los pacientes durante toda su vida (4).

En cuanto a las úlceras gástricas, sabemos de su estrecha relación con cáncer gástrico: hasta un 3% de ellas, con apariencia de benignidad son carcinomas y su diagnóstico temprano conduce a una sobrevida hasta del 50% a cinco años. En general, cicatrizan más lentamente y su recurrencia es similar a la de la úlcera duodenal.

1.2.1. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la úlcera péptica son (1,4):

- a) Genéticos:
 - Asociación del 50% en gemelos homocigóticos.
 - Los grupos sanguíneos O y los HLA B5, B12 y BW35 tienen mayor incidencia de úlcera duodenal.
- b) Edad: La úlcera duodenal es más temprana que la gástrica.

Las úlceras asociadas a los AINES son mas frecuentes en mayores de 60 años.

- c) Consumo de agresores gástricos: cigarrillo , alcohol y AINES (riesgo relativo siete veces mayor).
- d) Enfermedades asociadas: Zollinger - Ellison, mastocitosis sistémica, MEA I, EPOC, Crohn, Insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, urolitiasis, deficiencia de alfa antitripsina.

1.3. Fisiopatología

La adecuada comprensión de la fisiopatología de la enfermedad ácido péptica, es fundamental para enfocar un tratamiento racional y efectivo.

El desequilibrio entre los factores agresivos y factores de defensa a nivel de la mucosa gastroduodenal, continúa siendo la explicación fisiopatológica más clara de esta entidad. Múltiples factores se reconocen como defensores de la mucosa; si los agrupamos según su localización, podríamos hablar del moco y el bicarbonato, como los factores pre-epiteliales más importantes; la capa de fosfolípidos y el rápido recambio celular, como los principales factores epiteliales y la angiogénesis, la microcirculación, las prostaglandinas y los factores de crecimiento, como los componentes subepiteliales más importantes.

Hasta hace unos años sólo se reconocía al ácido y la pepsina como los únicos factores agresores de la mucosa, pero es importante recordar que la hipersecreción ácida sólo se encuentra en el 40-50 % de los pacientes con úlcera duodenal mientras que en los pacientes con úlcera gástrica, la secreción ácida es normal o incluso baja.

Con el uso cada vez mas frecuente de ácido acetilsalicílico y anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), se estableció su importancia como factores que debilitan la resistencia de la barrera mucosa, a través de la inhibición en la producción de prostaglandinas y por lo tanto de los mecanismos citoprotectores que dependen de éstas (5,6).

A partir de 1982, con la descripción del *Helicobacter pylori* (H. PYLORIS) hecha por Warren y Marshal (7), el enfoque fisiopatológico de la enfermedad ácido péptica cambió, y hoy en día se acepta que el H. PYLORIS tiene una relación causal con la mayoría de los casos de úlcera gástrica y duodenal (8,9) y cada vez existe una mejor comprensión sobre la capacidad del H. PYLORIS para romper el equilibrio a nivel de la barrera mucosa, debilitando algunos de los mecanismos de defensa y siendo un agresor directo de la mucosa gastroduodenal.

Si aceptamos estos recientes conceptos fisiopatológicos, podemos decir que la etiología de la mayoría de las úlceras gastroduodenales se encuentra relacionada en primer lugar con la infección por H. PYLORIS y en un porcentaje menor con el uso de AINES, dejando sólo un pequeño grupo de pacientes con otras etiologías, como gastrinoma, mastocitosis, páncreas anular, y posiblemente otras infecciones, como el herpes simple tipo I (5).

Sin embargo, a pesar del consenso que hay en la literatura mundial sobre este enfoque fisiopatológico, siguen existiendo interrogantes, y el

más importante es el hecho de que la infección por H. PYLORIS es muy común y la mayoría de los individuos infectados son asintomáticos y no desarrollan úlcera, y aún no está completamente definido cual o cuales son los factores de riesgo o factores asociados, que hacen que en determinado momento un paciente infectado desarrolle una úlcera.

Estas modificaciones en la comprensión de la fisiopatología de la úlcera péptica (UP) ha traído consigo un cambio radical en el enfoque terapéutico, que hoy en día busca contrarrestar las nuevas etiología aceptadas de la enfermedad (5).

1.4. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la úlcera péptica se confunden con la dispepsia. Lo característico es el dolor ardoroso quemante en epigastrio, que en el caso de la gástrica se aumenta con la comida, se acompaña de náusea y se proyecta hacia el dorso, mientras que en la duodenal suele ser nocturno, aliviarse con la comida o con los antiácidos (10-11). Si se trata de esofagitis y/o úlcera esofágica, es predominante la pirosis y ocasionalmente dolor torácico no anginoso y disfagia

En todos los casos el dolor es intermitente, su presencia y severidad no se correlacionan con la actividad de la úlcera, que puede inclusive cursar asintomática, por lo cual la sensibilidad y especificidad del dolor son extremadamente bajas para el diagnóstico estando presentes en no más del 30% de los casos (14).

El estudio de Mansi y colaboradores incluye los síntomas dispépticos en tres grupos, de acuerdo con el principio general de que dispepsia consiste en la asociación de síntomas crónicos o recurrentes del aparato digestivo superior, excluyendo la ictericia y la hemorragia digestiva, así:

1. **Dispepsia tipo úlcera:** 43%, dolor epigástrico nocturno que cede con la ingesta. Hallazgo endoscópico normal, 26.3%; úlcera gástrica 2.14%; úlcera duodenal 6.63%; esofagitis, 3.47%.
2. **Dispepsia tipo reflujo:** 38% malestar epigástrico o subesternal, pirosis, regurgitación que se acentúa con las comidas, bebidas o cambios posturales. Hallazgo endoscópico normal 25.7%; úlcera gástrica 1.4%; úlcera duodenal 3.84%; esofagitis 8.49%.
3. **Dispepsia tipo dismotilidad:** 19% saciedad temprana, náusea, malestar difuso abdominal, pesadez o llenura epigástrica, hambre con distensión, eructos y flatulencia. Hallazgo endoscópico normal, 36.89%; úlcera gástrica, 0.97%; úlcera duodenal, 3.64%; esofagitis, 3.16%.

Con estas cifras, el límite de confianza (95%) es extremadamente bajo y hace imposible calcular el valor predictivo de los síntomas. Los síntomas de las complicaciones de la enfermedad ácido péptica mejoran la probabilidad diagnóstica, especialmente los referentes a hemorragia expresados como hematemesis, melanemesis y melenas.

El dolor abdominal agudo que representa una perforación no es característico, pues el neumoperitoneo no es excesivamente doloroso y sólo comienza a serlo su complicación principal, la peritonitis, que aparece más tarde. Su localización predomina en el hipocondrio derecho,

mientras que es igualmente mal definido el dolor de la penetración al páncreas, que se localiza en el plano mediano supraumbilical. El vómito es síntoma predominante en el síndrome pilórico.

En cuanto a los síntomas asociados a esofagitis, debemos considerar los asociados a manifestaciones extradigestivas, como son la disfonía, otalgia, odinofagia, tos nocturna, brocoespasmo, halitosis, etcétera.

En cuanto a los signos encontrados en el examen físico, podemos advertir hipersensibilidad o dolor a la palpación del epigastrio y del hipocóndrio derecho (10), aunque sin ninguna especificidad, pues este signo es compartido por un sinnúmero de enfermedades no ulcerosas. En el caso de hemorragia, la anemia y el choque hipovolémico son evidentes.

En resumen, los signos y síntomas de la enfermedad ácido péptica deben ser analizados cuidadosamente por el médico, ya que son poco sensibles y específicos.

2. ENFERMEDADES ASOCIADAS CON ULCERA PEPTICA

Las siguientes enfermedades han sido asociadas con úlcera péptica:

2.1. Enfermedad pulmonar crónica

Hasta el 30% de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar crónica presentan úlceras pépticas; la frecuencia de enfermedad pulmonar crónica en individuos con úlceras pépticas, está aumentada entre el doble y el triple. Es más frecuente la úlcera gástrica que la úlcera duodenal. La enfermedad pulmonar crónica es responsable de un aumento de la mortalidad (cinco veces) en los pacientes con úlcera péptica (15).

La relación con el tabaquismo como responsable de esta asociación es controversial. La frecuencia de las úlceras no se ha correlacionado con la severidad clínica de la enfermedad pulmonar, el grado de retención de CO₂ ni el tratamiento para la enfermedad pulmonar. La observación de que el comienzo de la úlcera duodenal precedió el comienzo de la enfermedad pulmonar en 11 años en 21 de 27 pacientes, hace pensar que la enfermedad pulmonar y la úlcera pueden ser manifestación de un defecto hereditario común (16,17).

Por la asociación entre el estado no secretor ABO y la obstrucción al flujo aéreo y la conocida relación entre la úlcera y el estado no secretor un desorden común secretor también ha sido propuesto.

La deficiencia de alfa 1 antitripsina (reactante de fase aguda producido en el hígado) está asociada con cirrosis, cáncer de hígado, enfisema pulmonar difuso y enfermedad ácido péptica. La frecuencia puede ser hasta del 30%, especialmente en los pacientes con compromiso pulmonar(17).

Aunque puede existir un defecto común en la mucosa gástrica y respiratoria en algunos pacientes con enfermedad ulcero péptica, el cigarrillo persiste como el común denominador.

2.2. Cirrosis

La úlcera péptica es 10 veces más frecuente en los pacientes cirróticos que en la población general (18). El mecanismo de asociación es desconocido. Se ha demostrado que la producción de prostaglandinas es menor en la mucosa gástrica de los pacientes cirróticos y las diferencias quizás son mayores en los pacientes con hipertensión portal. Otros factores mencionados son: menor metabolismo hepático de las hormonas gastrointestinales y la alteración del flujo sanguíneo de la mucosa. No se ha demostrado prevalencia del *Helicobacter pylori* en los pacientes cirróticos.

2.3. Insuficiencia renal crónica (IRC)

Una alta frecuencia de úlcera duodenal, hasta del 53%, ha sido informada en pacientes con IRC en hemodiálisis y postrasplante (17).

La hipergastrinemia presente en estos pacientes, parece estar relacionada con la severidad del compromiso renal, reflejando la gastritis atrófica e hipoacidez gástrica que caracteriza a los pacientes con IRC. Sin embargo, algunos pacientes presentan hiposecreción gástrica en el rango del síndrome del Zollinger Ellison producido por hipercalcemia (exceso en la diálisis y uso de vitamina D) (19).

La hiposecreción de ácido en los pacientes con IRC se produce por inhibición de su secreción más que por disminución de su capacidad. La IRC retiene un inhibidor circulante del ácido, normalmente excretado por el riñón y removido por la diálisis y el trasplante. Cuando la secreción de ácido retorna en presencia de hipergastrinemia, eventualmente produce úlcera.

Se ha sugerido como inhibidor del ácido la urogastrona o EGF, secretada en grandes cantidades en la orina de la mujer embarazada, en quienes la úlcera péptica es infrecuente. Este concepto fisiopatológico explicaría la observación clínica de que los pacientes no dializados no tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad úlcero-péptica. Un ambiente con alta concentración de urea, favorecería una alta prevalencia del *Helicobacter pylori*, pero la úlcera péptica de la uremia no está relacionada con éste. Las úlceras responden a la terapia antisecretora (17).

2.4. Síndrome de Zollinger Ellison

El Síndrome de Zollinger Ellison (SZE) se caracteriza por hipergastrinemia producida por un tumor (S) secretor de gastrina (gastrinoma) en el páncreas o el duodeno. Es infrecuente, con una incidencia anual de 0.1-3 por millón de habitantes en Estados Unidos (20).

La producción incontrolada de gastrina induce hipersecreción de ácido y pepsina, generando enfermedad ulcerosa duodenal severa, maldigestión, esofagitis, duodenoyeyunitis y diarrea. El 80% de los pacientes con SZE tienen gastrinoma esporádico con múltiples adenomas. En un 20% los gastrinomas comparten el Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN:I). Las metástasis a ganglios linfáticos ocurre en una tercera parte de los pacientes.

El SZE debe ser sospechado en pacientes con esofagitis grado 3-4 , especialmente con úlcera duodenal severa (múltiples, post bulbares) y diarrea crónica inexplicada. Los test diagnósticos incluyen: gastrina sérica en ayunas (>100pg/ml), análisis de la secreción basal de ácido por hora (BAO > 15 mEq /h).

La cirugía (resección del tumor) es imposible en el 70-90% de los pacientes con SZE, quienes requerirán terapia médica a largo plazo para reducir la exposición al ácido . La secreción basal de ácido debe ser mantenida en menos de 5 mEq/h en el SZE no complicado y en menos de 1-2 mEq/h para el SZE complicado (metástasis, úlcera postcirugía, etc.). Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), con monitoreo clínico adecuado, son seguros y efectivos en el control del ácido de los pacientes con SZE (21).

Otras entidades asociadas con hipersecreción de ácido gástrico, aunque menos frecuentes, son: la mastocitosis sistémica, tumores ulcerosos no gastrinoma de las células de los islotes, resección masiva de intestino delgado e hipertrofia e hiperplasia de las células de gastrina.

2.5. Otras asociaciones patológicas

Se han sugerido débiles asociaciones con enfermedad coronaria y tromboembolismo venoso. La úlcera duodenal está presente en un 22% de los pacientes con pancreatitis crónica secundaria a la menor producción de bicarbonato. En el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple I (NEM I) hay una asociación entre úlcera péptica y litiasis renal , lo que refleja la presencia de gastrinoma e hiperparatiroidismo (22).

Los pacientes con gastritis atrófica de las glándulas oxínticas , asociada con la anemia perniciosa , obviamente tienen una incidencia más baja de úlcera péptica.

3. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA

La esófagogastroduodenoscopia es un examen que permite la visualización directa y la biopsia de la mucosa gastrointestinal superior, para definir el diagnóstico y manejo de pacientes con enfermedad ácido péptica conocida o sospechada. Este procedimiento es frecuentemente utilizado, consume gran cantidad de recursos y es realizado con diferentes costos a través de las múltiples áreas geográficas del mundo (23,24), y lo que es aún más importante: en nuestro medio no sólo lo realizan los médicos entrenados para ello. Su seguridad es mucho mayor que la de los estudios radiológicos con bario (25,26), es un procedimiento costoso con complicaciones que pueden llegar a ser clínicamente importantes.

Las indicaciones apropiadas para su realización son esenciales para la racional utilización de los recursos.

Diferentes guías han sido publicadas para establecer el uso de la endoscopia, y la mayoría de las indicaciones son claras y han tenido poca controversia; por ejemplo, más del 90% de los médicos consideran que los

pacientes con anorexia, saciedad temprana o pérdida de peso, pacientes con dispepsia en quienes falla la terapia médica, pacientes con disfagia progresiva y pacientes con hemorragia, requieren endoscopia(27), mientras que un porcentaje menor del 10% cree que la endoscopia es necesaria en pacientes con hernia hiatal asintomática diagnosticada por estudio con bario, en pacientes jóvenes con un único episodio de dispepsia que desaparece espontáneamente, o en pacientes con pirosis no complicada que responde al tratamiento (26) . Sin embargo, la gran mayoría de pacientes remitidos para endoscopia no entran dentro de estos grupos; usualmente son pacientes con dispepsia crónica.

Las diferentes guías desarrolladas para el uso adecuado de la endoscopia han sido evaluadas por varios grupos: un estudio británico (26) mostró que el 31% de las endoscopias fueron inapropiadas de acuerdo a los criterios de RAND, pero el panel de expertos que analizó dicho estudio sólo encontró un porcentaje de 11% inapropiadas.

Un grupo suizo (28), utilizando los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE), encontró que la endoscopia fue inapropiada en un 44% de los pacientes, cifras que hablan en general de las diferencias que podríamos tener nosotros con la población europea.

4. DISPEPSIA

La dispepsia tiene una prevalencia de más o menos un 25% a 30% en la comunidad, constituye cerca del 4% -9% de todas las visitas al médico general y es la razón más frecuente para la realización de endoscopia; por tal razón su uso en estos pacientes es crucial para evitar sobrecarga de los servicios y prolongación de la programación de citas (29,34), siendo el propósito de la misma, establecer un diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Las guías de la ASGE (35) sugieren tratar en forma empírica este tipo de pacientes durante seis a ocho semanas; aquellos que no respondan al tratamiento y que permanezcan sintomáticos o presenten complicaciones, deben ser llevados a endoscopia. Al igual que otros autores que proponen que la endoscopia sólo debe realizarse cuando el paciente con dispepsia tiene una característica de "alarma" (edad avanzada, historia de larga evolución, pérdida de peso, etc.) (36).

Los japoneses (37) aceptan que el propósito de estas guías es válido en las áreas geográficas donde la prevalencia de cáncer gástrico es baja y el costo de la endoscopia es relativamente elevado, pero en países como Japón y Colombia no son totalmente adaptables, puesto que la prevalencia de dicha entidad es igualmente alta.

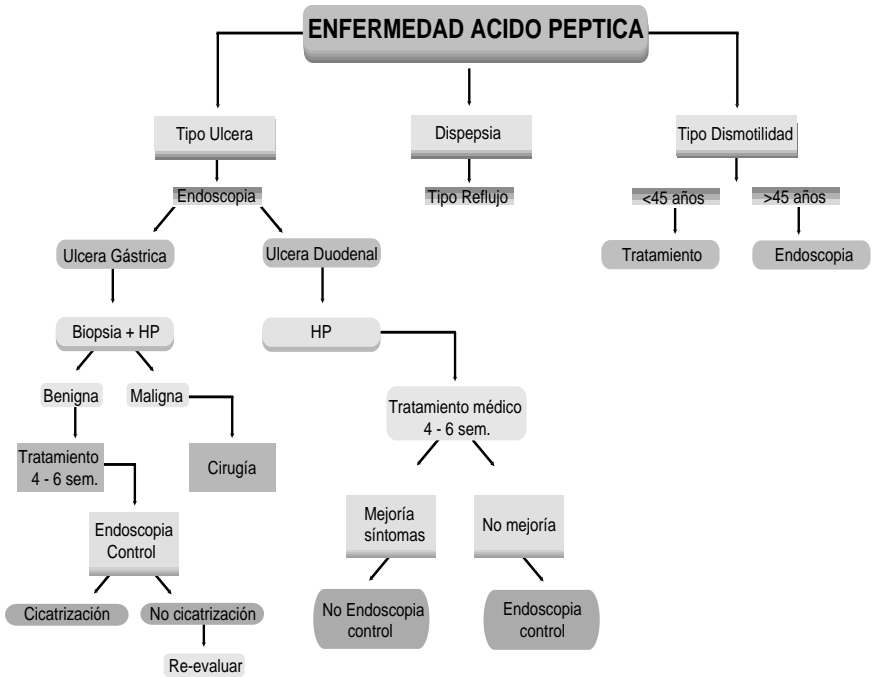
Múltiples estudios demuestran que el rendimiento de la endoscopia es bajo en pacientes remitidos por dispepsia , principalmente en menores de 45 años (38), y por eso, la falta de criterios clínicos para la realización de la misma, explica el por qué existe un gran número de pacientes (46%) con dispepsia que no tienen alteración orgánica en la endoscopia (39) .

Definir el tipo de dispepsia probablemente ayuda a seleccionar los pacientes a quienes se les debe realizar endoscopia (38,39), vg. dispepsia que semeja dismotilidad, y la dispepsia que semeja úlcera o reflujo .

Las guías para el uso apropiado de la endoscopia pueden resultar en una selección más racional de los pacientes. En este contexto, un paciente de 45 años ha sido propuesto como el punto de corte para considerar la pregunta de si se debe investigar la dispepsia como un síntoma aislado (42,44). La selección de pacientes dispépticos para endoscopia no puede ser separada del momento de elegir este procedimiento, la endoscopia inicial seguida por un tratamiento racional o la terapia médica empírica seguida por una endoscopia cuando se necesite (45,46).

Las recomendaciones de acuerdo al uso apropiado de la endoscopia en caso de dispepsia no complicada, varían ampliamente y se basan en la edad del paciente al comienzo de los síntomas y en la respuesta de los síntomas al tratamiento médico, de acuerdo a múltiples estudios (47,49); los hallazgos de Adang (38) son similares, demostrando que la dispepsia, como un síntoma aislado y sin previa terapia médica, es una indicación muy débil para un diagnóstico endoscópico.

Nosotros sugerimos realizar endoscopia a todos los pacientes con síntomas dispépticos, luego de elaborar una clasificación clínica de los síntomas enfocada de acuerdo al grupo de edad, presencia de dispepsia de reciente comienzo o un cambio en la sintomatología (Recomendación Grado B).



Flujograma 1

5. ULCERA PEPTICA

La importancia de la endoscopia en la enfermedad ulcerosa péptica se ha incrementado al tiempo con el desarrollo de potentes drogas antisecretoras (51). Esta enfermedad tiene relativamente baja mortalidad, pero ocasiona sufrimiento y altos costos.

La seguridad de la endoscopia en el tracto gastrointestinal superior es mucho mayor que los estudios con bario (52,53), que si bien es cierto son menos costosos, tienen muy baja sensibilidad y no permiten la toma de biopsias y/o citología(54,55) (**flujograma 1**).

Por ejemplo, se ha demostrado que la endoscopia es superior a los estudios con bario en el diagnóstico de erosiones gástricas y erosiones planas, mientras que las erosiones de tipo varioliforme se diagnostican igual con ambos métodos(56). Estudios radiológicos que demuestren la presencia de una úlcera gástrica maligna o indeterminada, obligan a la realización de la endoscopia y de la biopsia, a menos que la información adicional no cambie el manejo del paciente.

Un estudio radiológico que sugiera una úlcera gástrica «benigna» debe ser seguida en la mayoría de los casos con endoscopia para obtener tejido diagnóstico, pero si es claramente benigna en un estudio de doble contraste, puede no ser necesario obtener confirmación endoscópica inmediata, pero siempre la úlcera debe ser seguida hasta su completa cicatrización(57). La biopsia añade seguridad al examen endoscópico de la úlcera gástrica, y se deben obtener múltiples biopsias, excepto cuando la úlcera está sangrando activamente(56-64). La repetición de la endoscopia está indicada si los síntomas persisten o si la apariencia endoscópica inicial no fue de total benignidad, o si no se realizó biopsia por la presencia de sangrado.

La frecuencia de hallazgos positivos en pacientes con sospecha de úlcera péptica varía en los diferentes estudios (65,66). Es así como en un estudio noruego (67), todos los habitantes de un pueblo con síntomas dispépticos fueron examinados como también los controles, encontrando úlcera péptica en 8.4% de los pacientes y en 3.7% de los controles; y una investigación realizada en pacientes ancianos mostró que los síntomas dispépticos equivalen sólo al 15% de las indicaciones para endoscopia digestiva alta (68).

En resumen, nosotros sugerimos que en todo paciente con sospecha de enfermedad ulcerosa péptica se debe realizar endoscopia. La apropiada aproximación diagnóstica depende del marco clínico, la aparición «de novo» de síntomas dispépticos en un paciente mayor de 45 años o dispepsia asociada a síntomas como anorexia, saciedad temprana o pérdida de peso, o signos como anemia o sangrado gastrointestinal son indicaciones de endoscopia inmediata (Recomendación Grado B).

5.1. Pronóstico de la úlcera péptica

Parámetros predictivos de la cicatrización de las úlceras y/o su recurrencia incluyen datos epidemiológicos, pero también el valor pronóstico de los signos endoscópicos.

La cicatrización de las úlceras se correlaciona directamente con el diámetro de la misma (69,70), cosa que es difícil de valorar, pues depende de la interpretación subjetiva del operador, localización de la lesión y movimientos gástricos o duodenales (71). La apariencia endoscópica también ha sido estudiada como factor pronóstico de cicatrización y o recurrencia; en el duodeno las úlceras lineales han sido consideradas una entidad separada, y al igual que las prepilóricas, cicatrizan más lentamente (72,73); las úlceras lineales y las cicatrices son difíciles de diferenciar. Una proporción desconocida de úlceras benignas endoscópica e histológicamente, pueden representar un tumor maligno ulcerado (73-76); por eso la endoscopia realizada para control, ayuda a la detección temprana de recurrencias locales del tumor y/o neoplasias metacrónicas.

De acuerdo a las recomendaciones alemanas (77), todo paciente con úlcera gástrica benigna macroscópica e histológicamente, debe regresar para seguimiento después de cuatro semanas de tratamiento o hasta que la cicatrización haya ocurrido. Lesiones sospechosas macroscópicamente, o la presencia de displasia, obligan a la toma de por lo menos seis especímenes de biopsias para excluir malignidad (78).

En resumen, las úlceras gástricas requieren múltiples biopsias para excluir carcinoma y se debe realizar seguimiento para garantizar la cicatrización, y no retardar el diagnóstico de carcinoma. Las úlceras duodenales no complicadas responden al tratamiento y no requieren control endoscópico, a diferencia de las refractarias, que sí lo requieren para descartar si es úlcera refractaria o síntomas refractarios secundarios a otros mecanismos.

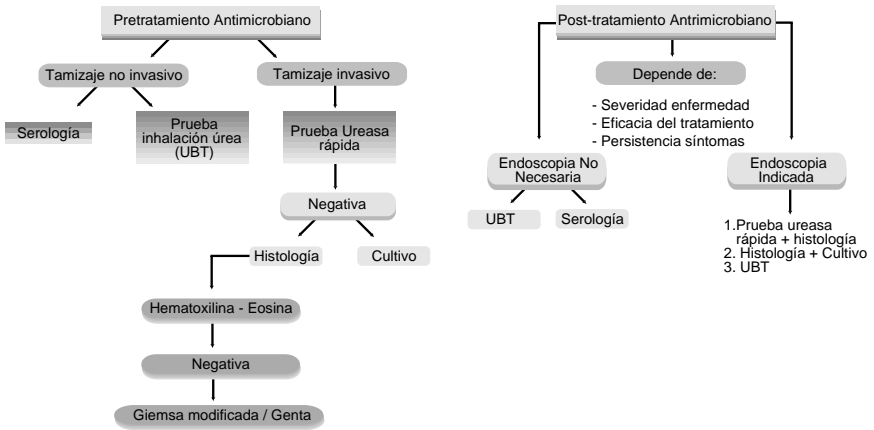
6. *HELICOBACTER PYLORI* Y ÚLCERA PEPTICA

De acuerdo al consenso del NIH, existe una relación causal entre *H. pylori* y úlcera péptica, y se considera casi un prerrequisito para la ocurrencia de úlceras duodenales en ausencia de otros factores precipitantes, como ingesta de AINES, o Síndrome de Zollinger Ellison; en úlceras gástricas la asociación es menos fuerte, 80%; de igual forma se anota que existe evidencia epidemiológica que demuestra su asociación con cáncer gástrico. La fuerte evidencia del papel patogénico del *H. pylori* radica en la marcada disminución de las recurrencias seguida a su erradicación; por eso es importante establecer su presencia en esta entidad.

El consenso considera que el diagnóstico no es fácil. Las pruebas no invasivas identifican la respuesta inmune humoral a la infección (prueba de anticuerpos) o por detección de la úreasa bacteriana, una enzima producto del *H. pylori* (prueba de aliento). Los métodos diagnósticos invasivos son indirectos (prueba de úreasa rápida) o directos (cultivo bacteriano o identificación histológica) (**flujograma 2**).

El «patrón de oro» es la identificación del *H. pylori* en la biopsia realizada en la endoscopia (al menos dos especímenes de biopsia obtenidos de la mucosa antral), con una seguridad del 98%. La prueba de úreasa rápida (Clo-Test) es un método altamente efectivo, con una sensibilidad y

DIAGNOSTICO HELICOBACTER PYLORI



Flujograma 2

especificidad mayor del 95% (81), y es en la práctica la línea de primera elección en la mayoría de los pacientes (82-89).

El método más específico para su diagnóstico es el cultivo de la biopsia, pero aún no ha llegado a ser un procedimiento de rutina, y su mayor utilidad actual es la detección de la resistencia a los antibióticos.

Otros métodos diagnósticos más nuevos incluyen la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en la biopsia, o en heces o en jugo gástrico.

En caso de úlceras resistentes o recurrentes, lo importante es establecer cuál es la prueba óptima durante la endoscopia o si no es necesaria la realización de la misma teniendo en cuenta que al no requerir biopsia, la duración del procedimiento sería menor.

Las pruebas serológicas son altamente específicas y sensibles, pero no diferencian entre una infección previa o una infección activa. Estos pueden utilizarse valorando cuantitativamente la cantidad del anticuerpo presente utilizando la técnica de ELISA, cuya ventaja es que con seguimiento prolongado después de la terapia los pacientes pueden clasificarse como curados si los niveles de ELISA disminuyen significativamente, sin embargo, ésta es una técnica muy costosa para nuestro medio (88).

La prueba respiratoria de úrea no se utiliza corrientemente para el diagnóstico de rutina, por no estar disponible en la mayoría de los centros, y debe utilizarse para documentar la erradicación del *Helicobacter pylori* después del tratamiento, pero igualmente es un método demasiado costoso para su realización en nuestro país.

Para determinar la curación, ninguna prueba debe realizarse antes de cuatro semanas después de haber terminado el tratamiento, pues todos los métodos diagnósticos, excepto la detección de anticuerpos, son

dependientes de la presencia de medicamentos que suprimen al organismo, dando una falsa posibilidad de curación.

En resumen, teniendo en cuenta que el costo-efectividad de las diferentes pruebas para establecer la presencia de *H. pylori* en los pacientes con úlcera es incierto, consideramos que se debe realizar la biopsia para la prueba de úreasa rápida e histología. Si la úreasa es positiva, no es necesaria la histología, pues el diagnóstico ya ha sido hecho, pero si es negativa la histología debe realizarse para confirmar la ausencia de infección.

Tal vez la ausencia puede ser un falso negativo, pero es posible que la úlcera sea debida a otra causa: uso de AINES y/o Zollinger Ellison. De igual forma, el paciente con úlcera gástrica o duodenal debe recibir tratamiento para erradicarlo, sólo si su presencia ha sido documentada, pero no se debe realizar endoscopia solamente para identificar la presencia del *Helicobacter pylori*, por ejemplo, cuando existe historia de ulceración previa, y no debe realizarse ninguna prueba no invasiva en esta situación(66).

7. COMPLICACIONES

La endoscopia también es utilizada en la evaluación y manejo de algunas complicaciones:

7.1. Hemorragia

Las guías de la ASGE (89) consideran tres categorías en el sangrado gastrointestinal superior:

- a) Hemorragia activa, que puede ser torrencial o menos severa, que usualmente se manifiesta por hematemesis o contenido rojo o rosado por la sonda nasogástrica. Requiere de múltiples transfusiones y la evidencia de hipovolemia es frecuentemente observada.
- b) Aguda, pérdida sanguínea autolimitada, y se establece la cesación del sangrado por estabilidad hemodinámica y la no evidencia de sangrado fresco.
- c) Sangrado crónico de semanas o meses. Las manifestaciones son por sangrado oculto o anemia ferropénica.

De acuerdo a ésto se puede establecer la indicación de la endoscopia y la urgencia; en la Categoría (a) se debe realizar endoscopia urgente, luego de lograr la estabilización hemodinámica del paciente. En la Categoría (b) el tiempo de realización de la endoscopia debe considerarse menos urgente, ya que el paciente está hemodinámicamente estable y sin evidencia de actividad, y, por último, en la Categoría (c) usualmente se requiere el estudio de todo el tracto gastrointestinal.

La realización de la endoscopia en un paciente que presenta sangrado requiere de un endoscopista entrenado que preste atención a las circunstancias especiales; aquí la endoscopia es usualmente tolerada, pero las complicaciones son más altas en sangrado activo. El procedimiento nos dará la siguiente información:

- a) Localización e identificación de la fuente de sangrado.
- b) Si el sangrado es continuo .
- c) Si el sangrado proviene de una fuente arterial.

d) Cual de las múltiples lesiones es la fuente del sangrado.

e) Si existe un vaso visible en la base de la úlcera.

f) Si están presentes estigmas de sangrado reciente.

Nosotros sugerimos que la endoscopia gastrointestinal urgente debe ser considerada en todo paciente con sangrado, e idealmente luego de estabilizar hemodinámicamente al paciente.

7.1.1. Indicaciones de la terapia endoscópica

Hoy en día con la gran cantidad de medidas terapéuticas, se incrementa la potencial utilidad de la endoscopia en el sangrado digestivo. La endoscopia de urgencia no influencia el resultado del sangrado digestivo sin la realización de hemostasia endoscópica (90-92), la cual ha sido establecida como el tratamiento de primera línea en el sangrado por úlcera péptica (93). No se ha demostrado que exista una terapia médica efectiva en la úlcera péptica sangrante, un metaanálisis utilizando antagonistas de los receptores H2 mostró una disminución no significativa en la mortalidad, necesidad de cirugía y resangrado (94).

Resultados similares se obtuvieron con la administración de inhibidores de la bomba de protones por vía endovenosa, en un estudio controlado (95); por esta razón es fácil mostrar que la hemostasia endoscópica mejora los resultados, comparada con los controles (vg., diferencias en la magnitud del sangrado, requerimientos de transfusión, etc.), pero es difícil de demostrar cual tipo de hemostasia es superior, inferior o igual. La identificación de factores que predispongan al resangrado y la terapia agresiva en este grupo de alto riesgo, son de vital importancia para reducir la mortalidad (93,94).

Dentro de las características endoscópicas que harían necesaria la terapia hemostática están (96-98):

a) Evidencia de sangrado activo o chorro arterial.

b) Protuberancia discreta en el cráter de la úlcera, frecuentemente referida como vaso visible o coágulo centinela. El consenso del NIH (97), refiere que la protuberancia pigmentada (rojo, azul o púrpura) implica un alto riesgo de resangrado, siempre y cuando no esté asociado a sangrado activo durante la endoscopia. La protuberancia blanca indica un proceso viejo y más organizado.

c) Presencia de coágulo que se adhiere a la base de la úlcera a pesar de un lavado.

7.1.2. Técnicas hemostáticas

Las técnicas hemostáticas sugeridas son (Recomendación Grado B):

a) **Electrocoagulación multipolar o bipolar:** parece ser efectiva para la hemostasia inmediata. Es un tratamiento efectivo en úlcera péptica sangrante (Mallory Weiss) y vaso visible no sangrante, permitiendo una significativa reducción de resangrado, necesidad de cirugía de urgencias, transfusión y estancia hospitalaria, pero no la mortalidad. Dentro de sus ventajas están: no se requiere aproximación al punto de sangrado, el vaso visible. endoscopista puede controlar la profundidad de la lesión del tejido, es portátil y fácil de usar.

- b) **Heater Probe:** produce hemostasia inmediata , reduce el resangrado y la emergencia de cirugía inmediata. Tiene las mismas ventajas que el anterior.
- c) **YAG Láser:** fue una de las primeras formas de hemostasia endoscópica efectiva desarrollada. Produce hemostasia inmediata y previene el resangrado. Las dificultades radican en que se requiere aproximación al tejido y endoscopistas muy bien entrenados. Es muy difícil de aplicar, no es portátil y es muy costosa.
- d) **Inyección:** múltiples estudios controlados han confirmado la eficacia de la terapia con inyección para detener el sangrado de úlcera péptica. Disminuye la frecuencia de resangrado, transfusión, cirugía de urgencia y estancia hospitalaria (98-99). No se han descrito diferencias estadísticamente significativas, si se compara con la terapia con láser y/o termorregulación

De igual forma, no existe la evidencia convincente de que algún agente en particular (epinefrina, alcohol absoluto, solución salina normal o hipertónica o solución de dextrosa al 50%) o terapia combinada (epinefrina y esclerosante o alcohol) sean más efectivos que la epinefrina sola(99-106). Diferentes estudios controlados han demostrado que la hemostasia definitiva se logra entre un 80% a 95% (85-96) y el porcentaje de resangrado con sangrado a chorro es del 40% y con vaso visible de sólo el 20%.

Repetir la endoscopia después de la escleroterapia no necesariamente mejora el resultado, porque el resangrado puede ocurrir antes o después de la segunda endoscopia. Por esto no se debe recomendar su realización en forma rutinaria.

No se recomiendan:

- a) Tópicas: factores coagulantes o lavado con epinefrina, cianoacrilato, taponamiento ferromagnético y hemostasia colagenomicrocristalina.
- b) Argón Láser: parece ser efectiva para producir hemostasia, pero no en prevenir el resangrado, disminuir la mortalidad o la necesidad de cirugía.
- c) Monopolar o coagulación electrohidrotérmica: difícil de usar.

Sugerimos la realización de la esófagogastroduodenoscopia en la hemorragia de vías digestivas altas para su evaluación y manejo, utilizando las categorías descritas por la ASGE para su realización, pero siempre luego de estabilizar al paciente .La terapia hemostática debe realizarse siempre y cuando:

- a) Exista evidencia de sangrado activo o chorro arterial.
- b) Protuberancia discreta en el cráter de la úlcera (vaso visible o coágulo centinela).
- c) Presencia de coágulo que se adhiera a la base de la úlcera.

Basados en la literatura, recomendamos realizar terapia endoscópica de la hemorragia digestiva alta, con el método disponible en cada institución, teniendo en cuenta que no existen diferencias significativas entre los diferentes métodos. (Recomendación grado B).

7.2. Obstrucción

La obstrucción al vaciamiento gástrico es una complicación frecuente de la enfermedad ulcerosa péptica, que ocasiona retención gástrica, por lo que aquí la endoscopia es importante para excluir otras lesiones, y para la colocación de un balón de dilatación que alivie la obstrucción. La endoscopia puede estar indicada, como paso previo a la terapia quirúrgica de la úlcera.

7.3. Perforación

La endoscopia se contraindica en este caso.

En el estudio realizado por Minoli G y cols ((97) se establecieron las siguientes conclusiones de endoscopia «No indicada»:

- 1) Cicatrización de úlcera duodenal.
- 2) Seguimiento de cicatrización de enfermedad benigna: esofagitis, úlcera gástrica o duodenal.
- 3) Vigilancia para malignidad en pacientes con atrofia gástrica, anemia perniciosa, acalasia tratada o previa a operación gástrica.
- 4) Malestar crónico, no progresivo y atípico para enfermedad orgánica conocida y considerada funcional en su origen.
- 5) Pirois no complicada que responde a la terapia médica.
- 6) Pacientes sin síntomas gastrointestinales corrientes, que van a ser llevados a cirugía gastrointestinal no superior.
- 7) Adenocarcinoma metastásico de sitio primario desconocido cuando los resultados no alteran el manejo.
- 8) Hallazgos radiológicos de úlcera del bulbo duodenal, no complicada, que ha respondido al tratamiento.
- 9) Hallazgos radiológicos de hernia hiatal asintomática o no complicada.
- 10) Hallazgos radiológicos de bulbo deformado, cuando los síntomas están ausentes o responden adecuadamente a la terapia.

Estas conclusiones, luego de su revisión, consideramos que deben ser sugeridas en nuestro medio.

8. REFLUJO GASTROESOFAGICO (RGE)

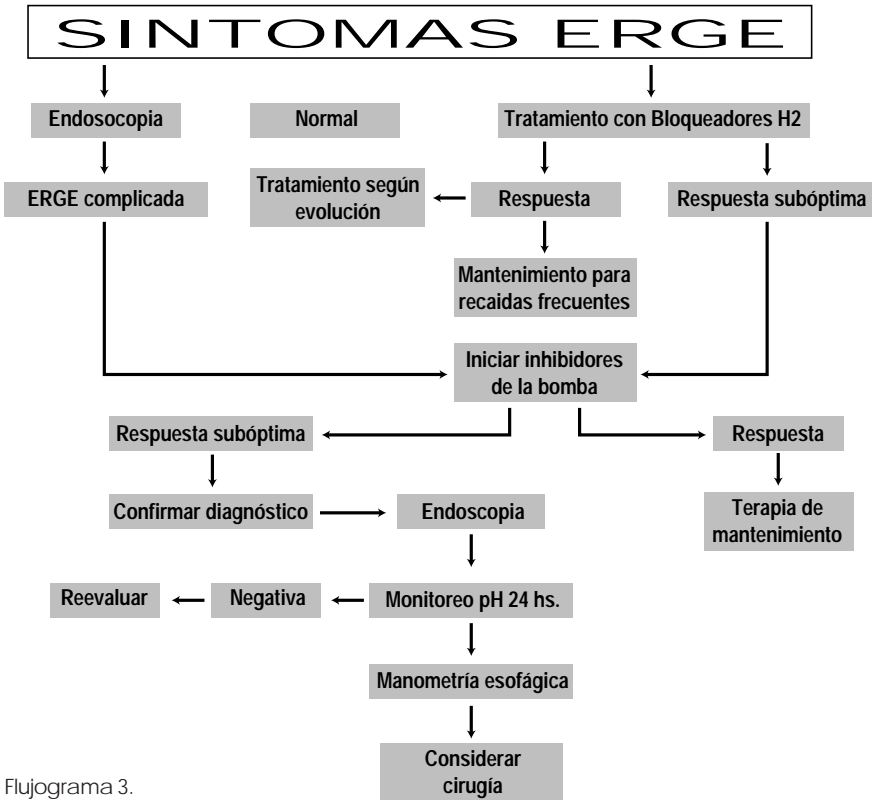
8.1. Definición y generalidades

El término «enfermedad por reflujo gastroesofágico» (ERGE), es utilizado para incluir todos los síntomas y las lesiones mucosas que resultan de reflujo anormal del contenido gástrico (120) (**flujograma 3**).

La prevalencia de la ERGE se ha incrementado en los últimos años, y varios estudios epidemiológicos han sugerido que aproximadamente el 10% de la población puede presentar un episodio de pirois una vez al día.

Usualmente, la realización cuidadosa de la historia clínica nos ayuda a definir si los síntomas son debidos a ERGE complicado o no. La pirois y la regurgitación son los síntomas típicos de RGE, y usualmente ninguna prueba diagnóstica es requerida para iniciar terapia empírica. Pero otros síntomas incluyen: disfagia, hipo, tos crónica, ronquera, dolor torácico y asma.

- Evaluación de la lesión mucosa:** Los estudios para esto incluyen el esófagograma con bario y la endoscopia (120-121); el esófagograma simple ha mostrado tener muy baja seguridad, pero la esofagitis y neoplasias pequeñas pueden detectarse con esófagograma de doble contraste; en una tercera parte de los pacientes la unión gastroesofágica no es bien distendida y las anomalías pueden pasarse por alto (122-123). La endoscopia tiene la ventaja de que ofrece la visualización directa de la mucosa con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones mucosas (6,7); los cambios histológicos específicos secundarios a RGE hacen de la biopsia por endoscopia la prueba más sensible para esofagitis. De todas formas, la endoscopia o la biopsia normal no excluyen la ERGE sintomática, por lo que es importante confirmar la presencia de reflujo anormal.
- Evaluación de la exposición al ácido:** La prueba de Bernstein que valora la sensibilidad de la mucosa al ácido, se realiza fácilmente y documenta los síntomas relacionados con el ácido, que da más o menos un 80% de positividad en pacientes con los grados más severos de esofagitis (124), pero el problema se presenta en el esófago de Barret, donde la



Flujograma 3.

positividad es baja comparado con los que tienen esofagitis sin Barrett (125).

El monitoreo de pH ambulatorio permanece como el patrón de oro para identificar reflujo excesivo con una sensibilidad y especificidad de más del 96% (129-136). La gamagrafía para reflujo (137) es un examen con baja sensibilidad, pero buena especificidad; es de gran utilidad, principalmente donde no hay disponibilidad de otros estudios.

3. **Otras evaluaciones:** La motilidad esofágica puede darnos información diagnóstica y pronóstica. El hallazgo de un alto porcentaje de contracciones peristálticas anormales y la presencia o no de EEI hipotenso, sugiere la presencia de un mayor grado de esofagitis (121,122,144-146).

En resumen el paciente joven con síntomas típicos de RGE debe recibir tratamiento sin evaluación endoscópica, pero cuando los parámetros clínicos sugieran que el reflujo puede ser severo, la endoscopia es el método diagnóstico de elección (147).

Dichos parámetros incluyen:

- a. Síntomas iniciales de disfagia u odinofagia.
- b. Síntomas que son persistentes o progresivos durante la terapia.
- c. Síntomas esofágicos en pacientes inmunosuprimidos.
- d. Presencia de masa, estrechez o úlcera en un paciente con un esófagograma previo.
- e. Evidencia de sangrado gastrointestinal.

Los estudios radiológicos pueden mostrar hernia hiatal, pero los sólo hallazgos no son indicación para endoscopia. El seguimiento endoscópico para esofagitis es usualmente innecesario y está restringido a las siguientes circunstancias:

- a. Cuando el tratamiento falla en la mejoría de los síntomas.
- b. Cuando existe una úlcera esofágica.
- c. Cuando se requiere una biopsia adicional o citología.
- d. Si el tratamiento quirúrgico es contemplado, la endoscopia forma parte de la evaluación.
- e. Se debe realizar previo a dilatación de estrecheces para identificar algún problema que afecte la indicación y la seguridad de la dilatación.
- f. No es de rutina en las dilataciones, excepto cuando se vayan a colocar guías.
- g. Después de la dilatación adecuada de una estrechez, para evaluar el área distal de ésta, si aún no ha sido evaluada.
- h. La endoscopia de rutina para seguimiento no es necesaria, a menos que un cambio en el curso clínico sea sospechado (147).

En resumen nosotros sugerimos la realización de la endoscopia en todo paciente en quien los parámetros clínicos, previamente descritos, hagan sospechar la presencia de reflujo gastroesofágico severo. Su seguimiento endoscópico debe restringirse a aquellos pacientes con complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

8.2. Métodos diagnósticos

8.2.1. Monitoreo de pH de 24 horas

Para el apropiado uso del monitoreo de pH, la Sociedad Americana de Gastroenterología (AGA) (148) diseñó las siguientes guías, sugiriendo que sus principales indicaciones radican en la documentación de la falla del tratamiento médico o quirúrgico. De igual forma, éstas son las guías sugeridas por nosotros:

- 1) Documentar la exposición esofágica anormal al ácido en un paciente con endoscopia negativa que ha sido considerado para cirugía antirreflujo (el estudio debe realizarse al menos una semana después de suspender la terapia antisecretora).
- 2) Evaluar pacientes después de cirugía antirreflujo en quienes se sospecha reflujo anormal .
- 3) Evaluar pacientes con hallazgos endoscópicos normales o equívocos y síntomas de reflujo, que son refractarios a la terapia con inhibidores de la bomba de protones (el estudio debe realizarse al menos una semana después de suspender la terapia antisecretora si el estudio es hecho para confirmar excesiva exposición al ácido o mientras toma terapia antisecretora para buscar la asociación síntoma-reflujo).
- 4) Está posiblemente indicado para detectar reflujo refractario en pacientes con dolor torácico, después de la evaluación cardiaca utilizando el esquema de asociación síntoma-reflujo (el estudio debe realizarse después de una prueba de terapia de inhibidores de la bomba de protones por al menos cuatro semanas).
- 5) Evaluar pacientes con sospecha de manifestaciones otorrinolaringológicas (laringitis, faringitis, tos crónica) de enfermedad por reflujo gastroesofágico, después de que los síntomas han fallado en su respuesta, luego de al menos cuatro semanas de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (el estudio debe realizarse mientras el paciente continúa tomando inhibidores de la bomba de protones paradocumentar si la terapia es la adecuada).
- 6) Documentar ERGE en pacientes con asma no alérgica de reciente comienzo en quienes se sospeche que el asma es inducida por reflujo (el estudio debe hacerse luego de suspender la terapia antisecretora durante al menos una semana). Nota: una prueba positiva no prueba causalidad.
- 7) No está indicada para verificar esofagitis por reflujo (este es un diagnóstico endoscópico).
- 8) No está indicada para evaluar reflujo alcalino.

8.2.2. Manometría esofágica

La manometría esofágica en la ERGE tiene como objetivo cuantificar la actividad contráctil del cuerpo del esófago y de los esfínteres durante la deglución, ya que se pueden encontrar diferentes alteraciones como son: ausencia de peristaltismo, desórdenes de peristaltismo, anormalidades del tono del esfínter esofágico inferior o alteración en su relajación, alteraciones que son directamente proporcionales al grado de esofagitis (132,144-146).

La utilidad de la manometría en la ERGE es :

- 1) La evaluación del tono del EEI , el cual se encuentra disminuido en más o menos el 20% de los pacientes con síntomas típicos de RGE y en 50% de los pacientes con manifestaciones extradigestivas de RGE.
 - 2) Evaluar alteraciones del peristaltismo, las cuales se correlacionan directamente con el grado de esofagitis; es así como la aperistalsis está asociada frecuentemente a grados severos de esofagitis.
 - 3) En caso de cirugía antirreflujo para definir el tipo de cirugía que beneficiaría al paciente.
 - 4) En caso de disfagia posoperatoria, luego de realizar funduplicatura.
- Teniendo en cuenta la utilidad de este procedimiento en la ERGE consideramos que, de acuerdo a esos parámetros, la manometría está indicada en la evaluación de esta enfermedad.

9. TRATAMIENTO MEDICO DE LA ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA

9.1. Objetivos del tratamiento

Cuando iniciamos el manejo de un paciente con úlcera péptica (UP) tenemos como objetivo inicial el alivio de los síntomas, que en general se puede obtener con casi todas las alternativas farmacológicas disponibles, sin embargo el manejo sintomático no es suficiente, y cuando hablamos de un tratamiento adecuado de la UP está implícito seleccionar un régimen terapéutico que asegure la cicatrización de la úlcera y una prevención de la recidivas, por lo que un tratamiento integral de la enfermedad debe incluir estrategias como la erradicación de la infección por *H. pylori*, o menos frecuentemente una terapia de mantenimiento.

9.2. Opciones terapéuticas

Consideraremos inicialmente cada una de las alternativas terapéuticas, incluyendo algunas propiedades farmacológicas y clínicas básicas, para finalmente establecer las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia y adaptándolas a las condiciones de nuestro medio, que es lo que determinará su real efectividad (**flujograma 4**).

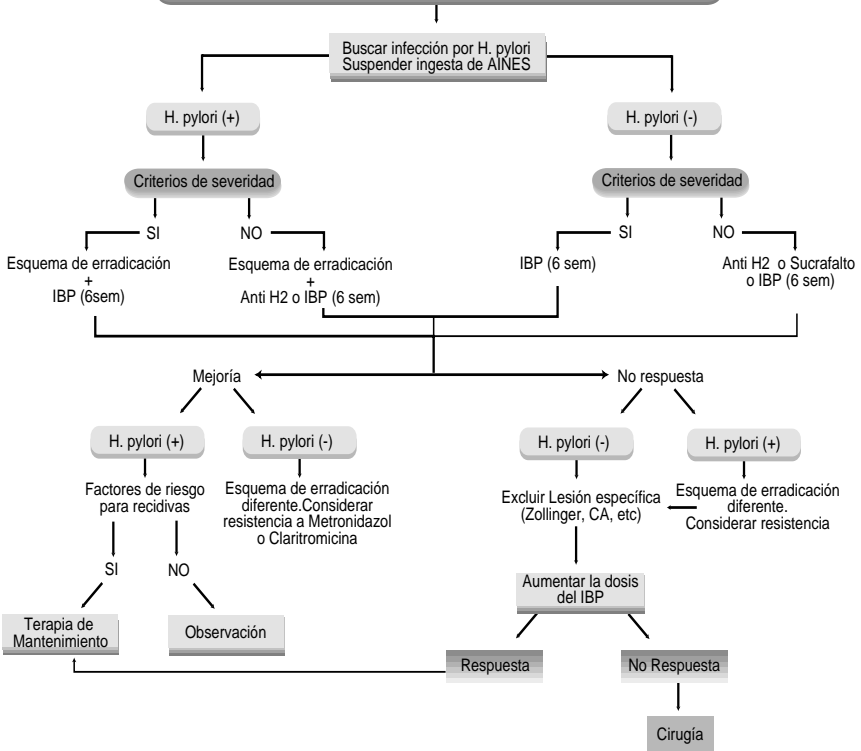
9.2.1. Educación

Existen factores de riesgo modificables, que contribuyen al desequilibrio entre factores agresores y de defensa de la mucosa, como son el consumo de AINES , alcohol y el tabaquismo; éstos se pueden intentar suspender como parte del manejo integral del paciente con UP.

9.2.2. Dieta

Hace algunos años las modificaciones en la dieta eran pilar fundamental del tratamiento del paciente con UP. Actualmente disponemos de un arsenal terapéutico amplio y eficaz que nos permite obviar el uso de dietas restrictivas. No hay ningún alimento que claramente sea deletéreo para la

DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO DE ULCERA PEPTICA



Flujograma 4

mucosa gastroduodenal, e incluso algunas sustancias tradicionalmente consideradas como "irritantes gástricos" podrían tener un efecto benéfico en la respuesta adaptativa citoprotectora. La ingesta de lácteos no se debe estimular como se hacía anteriormente, porque aunque tiene una relativa acción neutralizante, tiene también un efecto estimulante de la secreción ácida.

En resumen, el paciente con UP debe llevar una dieta corriente con tres comidas diarias y con un horario regular, evitando restricciones que no ofrecen beneficios y si dificultan la adherencia al tratamiento global (149) (Recomendación Grado D).

9.2.3. Neutralizantes ácidos

Fueron la piedra angular del manejo de pacientes con UP, y usados en esquemas de horario y dosificación adecuados, tienen un efecto que se puede comparar con el de los bloqueadores de los receptores H2 (150). Estos buenos resultados observados en experimentos clínicos no siempre

se reproducen en la práctica diaria, dada la baja adhesión al tratamiento debida a la dificultad en la dosificación y el porcentaje significativo de efectos indeseables.

Actualmente no se recomiendan como esquema de monoterapia pero se pueden usar para el manejo de síntomas iniciales o que se presentan durante el tratamiento antisecretor (Recomendación Grado B).

Existen algunas publicaciones recientes que demuestran un efecto terapéutico benéfico cuando se usan a dosis bajas (120 a 200 mmol/día); estas dosis son mejor toleradas por los pacientes y aunque tienen un pobre efecto neutralizante, parece que tienen un efecto citoprotector (149,150,151).

A pesar de esta información, hasta el momento no hay evidencia que sea estadística ni clínicamente significativa que apoye el uso de neutralizantes ácidos como monoterapia o como complemento de otros esquemas terapéuticos (Recomendación Grado B).

9.2.4. Sucralfato

Es un complejo octosulfato de sucrosa y aluminio que se desdobra en pH ácido, aunque se ha demostrado que tiene efecto farmacológico aun con pH neutro (152). Tiene una acción citoprotectora dada por la formación de complejos adherentes con las proteínas en la base de la úlcera; además forma complejos con la pepsina y estimula la síntesis de prostaglandinas endógenas.

Usado a una dosis de 4 gramos día divididos en dos o cuatro tomas tiene un efecto terapéutico comparable con las dosis estándar de anti H2 que se aproxima al 80% de cicatrización a las cuatro semanas (149, 152,153,154). Los efectos adversos son infrecuentes dada su pobre absorción, aunque se han descrito náuseas y estreñimiento.

Es una alternativa útil en el manejo de lesiones ulcerosas pépticas no severas y no asociadas con infección por *H. pylori* (Recomendación Grado B).

9.2.5. Antagonistas de receptores H2

Durante mucho tiempo fueron los fármacos más usados en el tratamiento de la úlcera péptica. El primero en el mercado fue la cimetidina y posteriormente aparecieron nuevas generaciones como la ranitidina, nizatidina y famotidina, que son más potentes que la cimetidina; sin embargo, a pesar de esta diferencia en la potencia de los distintos anti H2, cuando se administran a dosis equivalentes, los porcentajes de eficacia en la cicatrización de la UP son similares.

Sus concentraciones plasmáticas pueden disminuir cuando se administran simultáneamente con las comidas o con drogas como la metoclopramida, sucralfato y los neutralizantes ácidos.

La dosificación recomendada para tratamientos de seis semanas es: cimetidina, 800 mg día; ranitidina, 300 mg día; famotidina, 40 mg día y nizatidina, 300 mg día. Estas dosis pueden ser repartidas en dos tomas diarias y a pesar de su vida media corta, su prescripción en una dosis única

total en la noche no disminuye los porcentajes de cicatrización que son de 70 a 80% de los casos después de seis semanas de tratamiento.

La principal consideración que se tiene para la selección de uno u otro antiH2 es la frecuencia de efectos secundarios e interacciones medicamentosas, que son mayores con la cimetidina, con la que se pueden presentar manifestaciones antiandrogénicas, e interacción con el sistema microsomal P450, lo que dificulta su uso concomitante con otras drogas metabolizadas por este sistema, como es el caso de la warfarina, teofilina y fenitoína, entre las más importantes (152). Aunque los efectos adversos hematológicos, como leucopenia y trombocitopenia, son raros, se pueden presentar más frecuentemente con la ranitidina que con la famotidina y nizatidina.

No tienen efecto significativo sobre el *H. pylori* por lo que actualmente su uso está limitado al manejo de pacientes con UP sin criterios de severidad y no asociada con infección por *H. pylori*, o como parte del manejo de UP asociada con *H. pylori* pero combinada con un esquema triple de erradicación de éste (Recomendación Grado B).

Se han realizado estudios que demuestran porcentajes mayores de cicatrización con el uso de antiH2 a dosis mayores, específicamente 600 a 1200 mg día de ranitidina; sin embargo, la utilidad de estas posologías desde el punto de vista costo beneficio no son superiores cuando se comparan con otros antisecretores más potentes, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Recomendación Grado B).

9.2.6. Inhibidores de la bomba de protones

Inhiben en forma irreversible la acción de la H⁺K ATPasa, lo que significa que su efecto sólo revierte cuando se sintetiza nuevamente la bomba. Es una prodroga que necesita de un pH ácido para transformarse en sulfenamida, que es su metabolito activo, esta transformación sólo debe hacerse a nivel de los canalículos de la célula parietal, por lo que para garantizar su absorción en forma intacta debe administrarse con una cubierta entérica que garantice su estabilidad al paso por la luz gástrica (155, 156, 157, 158).

Los porcentajes de cicatrización encontrados después de cuatro semanas de tratamiento con omeprazol varían entre 85 -95% y las variaciones parecen obedecer a diferencias en la posología que puede ir entre 20 y 80 mg día (159,169,161). Los porcentajes de cicatrización observados con otros IBP, como lanzoprazol y pantoprazol son similares a los encontrados con omeprazol (165,166) y aunque hay algunas diferencias farmacodinámicas entre los diferentes IBP, estas variaciones no son clínicamente significativas, por lo que cualquiera de estos medicamentos a las dosis adecuadas son en la actualidad los más potentes medicamentos antisecretores y por lo tanto las drogas de primera elección en cuadros severos de UP.

Inducen hipergastrinemias severas, y en animales de experimentación se observó un efecto trófico sobre células enterocromafines, que puede llevar a la producción de tumor carcinoide. En humanos, aunque producen hipergastrinemia, no se ha descrito la presencia de esta complicación ni siquiera en pacientes que han recibido la droga durante varios años, por lo

que se considera que el riesgo de desarrollo de tumor carcinoide asociado con su uso prolongado es casi inexistente (152).

Tiene efecto sobre la erradicación del *H. pylori* por lo que combinados con antibióticos son drogas de elección en el tratamiento de la UP asociada con infección por dicho germen (Recomendación Grado B).

9.3. Terapia de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*

El consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos reunió la mayoría de la información disponible acerca de la importancia de erradicar el *Helicobacter pylori* para modificar la historia natural de la UP al disminuir las recidivas de esta entidad; los resultados de este consenso han servido como guía para el desarrollo de protocolos de investigación y manejo de la UP en la mayoría de los países del mundo.

Las principales conclusiones del consenso son:

- a) Los pacientes con UP infectados por *Helicobacter pylori* requieren tratamiento de erradicación. El principal beneficio de esta maniobra terapéutica está en una significativa disminución en la frecuencia de las recidivas en el primer año que cae a un 10%.
- b) La erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia no ulcerosa sigue siendo controvertido y no hay estudios que uniformemente demuestren resultados clínicamente significativos que justifiquen el tratamiento en estos pacientes.
- c) Parece haber una interesante relación que podría ser causal entre la infección con *Helicobacter pylori* y el desarrollo de carcinoma gástrico, pero aún se requiere mayor investigación para establecer recomendaciones (162).

Dado que la erradicación del *Helicobacter pylori* disminuye la recurrencia de la úlcera y parece facilitar la cicatrización (163,164,165,166), el tratamiento con antibióticos definitivamente está indicado en todos los pacientes infectados con úlcera péptica (Recomendación Grado A).

La dificultad entonces no está en decidir si se erradica el *Helicobacter pylori* sino en determinar cual es el mejor régimen de erradicación.

Para seleccionar este esquema hay que tener en cuenta varios factores:

- a) El porcentaje de erradicación obtenido con el esquema debe ser superior al 90% (167). Los estudios han demostrado que la tasa de reinfección no es mayor de 1-2% por año por lo que después de una adecuada erradicación un buen porcentaje de pacientes estarán libre de infección por varios años. Los resultados que se encuentran en algunas series sobre contaminación después del tratamiento obedecen más a una inadecuada erradicación que a una reinfección. El costo del tratamiento de las recidivas es el factor que más influye en la efectividad de un tratamiento de erradicación, por lo que los esquemas con mejores porcentajes de erradicación se convierten en las mejores alternativas, aunque el costo inicial del tratamiento sea aparentemente mayor (168).

- b) El esquema de tratamiento debe ser bien tolerado. La no adhesión al tratamiento es la razón para que en ocasiones esquemas que en los ensayos clínicos muestran porcentajes buenos de erradicación, resulten similares o incluso inferiores a otros esquemas menos eficaces pero mejor tolerados. Dentro de los factores que determinan la adherencia al tratamiento hay que incluir no sólo los efectos secundarios, sino los costos del mismo.

9.3.1. Esquemas triples

Las preparaciones de bismuto (subcitrato o subsalicilato) combinado con metronidazol y tetraciclina (BMT) tienen porcentajes de erradicación que oscilan entre 85-94% (169). Estos porcentajes disminuyen significativamente cuando hay resistencia al metronidazol, y en países con resistencias mayores del 30% este esquema deja de ser costo efectivo (168). Los esquemas triples tienen una menor aceptación que los esquemas dobles, dado que el paciente tiene que recibir en promedio 11-18 tabletas al día y padecer efectos adversos, como mareo, cefalea, náuseas y diarrea, los cuales los principales se presentan hasta en un 30% de los casos (170). Si la adherencia al tratamiento es menor del 54%, el esquema triple deja de ser costoefectivo comparado con los esquemas dobles (168).

9.3.2. Esquemas dobles

Las combinaciones de un inhibidor de la bomba de protones con un antibiótico, como claritromicina o amoxicilina, han sido usados ampliamente y son esquemas bien tolerados, aunque con porcentajes de erradicación bajos (especialmente con amoxicilina) que en promedio están entre 70-75%, por lo que actualmente su uso es menos recomendado y en general cuando se escoge un inhibidor de la bomba de protones, éste debe ir acompañado de dos antibióticos. La combinación más usada es claritromicina con metronidazol o amoxicilina, con lo que se logra un porcentaje de erradicación de 85-90% en una semana de tratamiento (171,172). No hay hasta el momento suficiente información sobre si prolongar este esquema por dos semanas incrementa significativamente el porcentaje de erradicación (173).

Aunque la mayoría de los estudios en los que se incluye un inhibidor de la bomba de protones han sido realizados con omeprazol la evidencia muestra que los resultados con otros inhibidores son similares (174,175).

9.3.3. Otros esquemas

Algunos esquemas que combinan antiH2 con dos antibióticos, así como la combinación de ranitidina con bismuto y un antibiótico, han sido aprobados por la FDA, pero aún no hay información suficiente para establecer los reales porcentajes de erradicación.

Existen trabajos que muestran la eficacia de otros de antibióticos en la erradicación del *Helicobacter pylori*. Dresner y cols. informan un 76% de erradicación con la combinación de omeprazol, bismuto y ciprofloxacina (156); igualmente, otros antibióticos como la azitromicina están siendo

estudiados como estrategias para obtener mejores porcentajes de erradicación o como drogas alternativas en caso de resistencia antibiótica.

Con la información disponible hasta el momento, se puede decir que la combinación de IBP con metronidazol y claritromicina (IBP-M-C) y los esquemas de bismuto, metronidazol, tetraciclina (BMT), más un antisecretores que puede ser anti H2 o IBP, son los esquemas más eficaces de erradicación (Recomendación Grado B) (**tabla 1**).

**PORCENTAJES DE ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI
CON LOS ESQUEMAS MAS USADOS**

Esquema	% erradicación
BIS+MET+TET (2 semanas)	+/- 90%
OME P o LANZ o PANT + CLAR+MET O AMOX (1-2 semanas)	+/- 80%-95%
OME P o LANZ o PANT + CLAR (2 semanas)	+/- 80%

Tabla 1.

Dado que ambos esquemas tienen porcentajes similares de erradicación, en la selección de uno u otro puede mediar el costo del tratamiento inicial y la tolerancia que depende especialmente de los efectos secundarios (15,29). Es importante dar una buena explicación al paciente, insistiéndole sobre el beneficio de adherirse a la terapia y advertirlo sobre posibles efectos secundarios que en general no son severos y que no deben conducir a una suspensión del tratamiento.

Las dosis recomendadas de cada uno de los medicamentos disponibles para la erradicación del *Helicobacter pylori* están señaladas en la **tabla 2**.

9.3.4. Resumen de la recomendación actual de tratamiento de la úlcera péptica, basada en la evidencia

1. Si la úlcera péptica se encuentra asociada con infección por *Helicobacter pylori* se debe iniciar tratamiento de erradicación (Recomendación Grado A) (**tabla 3**).
2. Si el esquema de erradicación elegido incluye un IBP, éste se debe continuar hasta completar cuatro semanas de tratamiento en la úlcera duodenal y seis semanas en la úlcera gástrica (Recomendación Grado B).

**DOSIS RECOMENDADAS DE MEDICAMENTOS PARA
LA ERRADICACION DE H. PYLORI
(Recomendación Grado B).**

Medicamento	Dosis
Subcitrato o subsalicilato de bismuto (BIS)	Dos tabletas cuatro veces/ día.
Tetraciclina (TET)	500 mg cuatro veces al día, con las comidas y al acostarse.
Metronidazol (MET)	500 mg dos veces al día, con las comidas.
Clarithromicina (CLAR)	500 mg dos veces al día, con las comidas.
Amoxicilina (AMOX)	500 mg cuatro veces al día, con las comidas y al acostarse.
Omeprazol (OMEP)	20 mg dos veces al día, antes de las comidas.
Lanzoprazol (LANZ)	30 mg dos veces al día.
Pantoprazol (PANT)	40 mg dos veces al día.

Tabla 2.

3. Si el esquema de erradicación no incluye un IBP, se debe adicionar terapia convencional para lograr un alivio sintomático y asegurar la cicatrización (Recomendación Grado B).
4. Dentro de la terapia convencional las primeras alternativas, dadas su seguridad, tolerancia y eficacia, son los antiH2 por seis semanas y los IBP por cuatro semanas (Recomendación Grado B).
5. Se preferirá un IBP si existen criterios de severidad de la enfermedad ulcerosa, como son (Recomendación Grado B):
 - a) Complicaciones de la úlcera como primera manifestación.
 - b) Antecedente de úlcera refractaria.
 - c) Ulceraciones múltiples.
 - d) Enfermedades concomitantes, que puedan ser descompensadas por una complicación de la úlcera péptica.
 - e) Necesidad de cicatrización rápida, como es el caso de pacientes que van a ser sometidos a anticoagulación.
6. Si no existen criterios de severidad, el uso de antiH2 o sucralfato representa un tratamiento adecuado.

9.4. Manejo de la úlcera refractaria

La proporción de úlceras que no cicatrizan es inversamente proporcional a la intensidad de la terapia antisecretora y a la duración del tratamiento. Así después de cuatro semanas de tratamiento con antiH2, un 20% de los

**ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA ASOCIADA
CON INFECCION POR H. PYLORI**

Erradicación con IBP IBP
1-2 semanas + 2 semanas en úlcera duodenal 4 semanas en úlcera gástrica
Erradicación sin IBP IBP o anti H2 + IBP o antiH2
2 semanas + 2 semanas en úlcera duodenal 4 semanas en úlcera gástrica

Tabla 3.

pacientes no tienen cicatrización, pero si se prolonga el tratamiento hasta ocho semanas, este porcentaje disminuye a 5-10%.

La respuesta terapéutica en la úlcera gástrica es mas lenta que en la duodenal. Por esta razón sólo clasificaremos como úlcera refractaria al paciente en el que no se logra la cicatrización después de ocho semanas de tratamiento en la úlcera duodenal y 12 semanas en la úlcera gástrica.

Cuando nos enfrentamos a un paciente con úlcera refractaria debemos evaluar los siguientes aspectos, que pueden contribuir a la refractariedad:

- No adherencia al tratamiento.
- No erradicación del *Helicobacter pylori*.
- No supresión de AINES.
- Tabaquismo.
- Alcoholismo.
- Lesión específica, como:
 - Carcinoma
 - Síndrome de Zollinger Ellison
 - Enfermedad de Crohn.

Las alternativas terapéuticas en estos casos incluyen (Recomendación Grado B):

- a) Insistir sobre la supresión de factores como consumo de AINES, alcohol y tabaco.
- b) Si existe infección por *Helicobacter pylori* a pesar de un tratamiento inicial de erradicación, se debe considerar un esquema diferente (mínimo triple) y considerar la resistencia a metronidazol y claritromicina para elegir medicamentos diferentes (177,178,179).
- c) Se aumentará la potencia del tratamiento antisecretor así: si se usó antiH2 se remplazará por un IBP y si se usó un IBP se aumentará la dosis.

9.5. Terapia de mantenimiento

Dadas las altas tasas de recidiva de la úlcera péptica que se aproxima a 80% en el primer año, se hace necesario usar opciones terapéuticas que disminuyan estas recidivas. Hoy se reconoce que la erradicación del

Helicobacter pylori es la estrategia mas efectiva para disminuir las recidivas a cifras que se aproximan al 5-10%.

En pacientes en los que no se alcance la erradicación del *Helicobacter pylori* o no se logren suspender otros factores, como el uso de AINES, se hace indispensable el uso de terapia de mantenimiento, con lo que se logra disminuir las recidivas a 20-25% (180,181,182) (Recomendación Grado A).

Los antiH2 y el sucralfato(183,184,185)usados a un 50% de la dosis estándar en la noche, son efectivos como terapia de mantenimiento (Recomendación Grado B).

En pacientes con cuadros severos iniciales, especialmente si hubo refractariedad al tratamiento con antiH2, se recomienda usar un IBP como terapia de mantenimiento a un 50% de la dosis que se necesitó para lograr la cicatrización(186) (Recomendación Grado B).

No hay un acuerdo sobre la duración de la terapia de mantenimiento. Si después de un año de mantenimiento la terapia se suspende, las recaídas nuevamente son superiores al 50%.

Sin embargo, se sugiere que en pacientes que tuvieron una complicación de la úlcera como forma inicial de presentación, o tienen factores de riesgo adicionales que condicionan recidivas como tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedades concomitantes y farmacoterapia múltiple, la terapia debe prolongarse por lo menos durante tres años y probablemente por un año, si estas características no están presentes (149) (Recomendación Grado C).

10. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

10.1. Objetivos del tratamiento

Los casos deben individualizarse para de esta manera definir cuál es el objetivo del tratamiento en cada paciente. Para esta definición recurrimos al cuadro clínico y a los hallazgos de las pruebas diagnósticas. Así, por ejemplo, en la gran mayoría de los pacientes que no tienen esofagitis el objetivo del tratamiento será lograr un alivio en los síntomas, mientras que en los pacientes con esofagitis el objetivo final será la cicatrización de la esofagitis y la prevención de la recurrencia.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es primariamente un trastorno de motilidad, y en la mayoría de los pacientes la anormalidad primaria es la relajación transitoria del EEI, sumado a una alteración en la depuración normal del ácido. Es importante aclarar que la secreción de ácido y pepsina está en rangos normales en la mayoría de pacientes con RGE.

Se ha hecho énfasis también en que el RGE es un problema nocturno, pero hoy se sabe que el reflujo diurno de ácido estimulado por la comida es probablemente el factor más importante en varios pacientes con RGE . Un componente adicional de reflujo nocturno puede ser el factor más importante en pacientes con esofagitis y complicaciones como estenosis esofágica y esófago de Barret.

A pesar de que el RGE es en principio un problema motor, lo que también es claro es que la presencia del ácido gástrico en el esófago es el factor esencial para el desarrollo del daño mucoso y de la generación de síntomas, por lo que los principales esfuerzos en el tratamiento están dirigidos a suprimir la secreción ácida.

10.2. Tratamiento no farmacológico

Con el advenimiento de nuevas sustancias se ha subestimado la importancia de las medidas no farmacológicas y esto es un error. A pesar de los avances en la terapia farmacológica, un alto porcentaje de pacientes requieren terapia continua de mantenimiento. Dado los costos y efectos secundarios de la terapia farmacológica, las medidas no farmacológicas adquieren importancia no sólo en el manejo inicial, sino en el mantenimiento(187).

1. **Posición:** Es tal vez la medida mas importante. La duración de los episodios de reflujo depende de la posición en que se presenten; así la elevación de la cabecera, aunque no modifica la frecuencia de los episodios de reflujo, si mejora la efectividad de la depuración. Junto con la elevación de la cabecera se insistirá en evitar el decúbito postprandial.
2. **Dieta:** Es útil evitar comidas muy copiosas e insistir en fraccionar la dieta. Algunos alimentos pueden contribuir al reflujo y sus síntomas porque modifican la presión del EEI o por efecto irritante local, como es el caso del chocolate, la menta, la grasa y la cebolla. El papel del café es controvertido; su acción en el EEI no es claro y su efecto al igual que ocurre con los cítricos, puede ser por irritación local. A pesar de estas consideraciones, las modificaciones en la dieta no deben ser radicales y sólo suspender los alimentos que desencadenan síntomas.
3. **Alcohol:** Produce básicamente una alteración en la depuración del ácido y se debe insistir en su supresión.
4. **Cigarrillo:** Disminuye la presión del EEI y aumenta la frecuencia de los episodios de reflujo; además altera la depuración y la función de la saliva. Aunque estos efectos son claros, los estudios no son conclusivos sobre la necesidad de suspender el tabaquismo. Se sabe que aunque los episodios de reflujo son más frecuentes en fumadores, el tiempo total de exposición al ácido no se modifica.
5. **Medicamentos** como teofilina, betamiméticos, prostaglandinas, anticolinérgicos, nitratos, anticálcicos y anticonceptivos, alteran la barrera antirreflujo y, si es posible, se deben suspender.
6. **Obesidad:** Aunque los estudios son controvertidos hay tendencia a pensar que el exceso de peso es perjudicial, ya que produce un aumento del gradiente abdóimino-torácico. De todas formas, siempre será una medida benéfica que el paciente logre un control de la obesidad.

10.3. Opciones terapéuticas farmacológicas

Los medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son similares a los descritas para la úlcera

péptica; sin embargo, existen algunas diferencias importantes en la efectividad y eficacia de estas sustancias en pacientes con ERGE, que vale la pena resaltar.

10.3.1. Neutralizantes ácidos

Fueron la piedra angular en la terapia, y son efectivos cuando se usan en dosis neutralizantes que aumenten el pH e inactiven la pepsina; además con la alcalinización se puede lograr un aumento en la presión del EEI. Sus efectos secundarios y las dificultades en la dosificación, desestimularon su uso.

Entre estas sustancias hay que mencionar el ácido algínico, que forma una solución viscosa que flota en la superficie del lago gástrico, actuando como una barrera mecánica y ejerciendo un efecto protector de mucosa.

Como monoterapia son una alternativa útil, económica y bien aceptada para pacientes sin esofagitis y con síntomas muy ocasionales, especialmente cuando la reaparición de los síntomas obedece a suspensión de alguna de las medidas no farmacológicas (Recomendación Grado B).

10.3.2. Sucralfato

Es un medicamento útil en el control de los síntomas, el cual se logra hasta en el 80% de los casos y puede ser usado para manejo de pacientes sin esofagitis o como terapia de mantenimiento (158) (Recomendación Grado B).

10.3.3. Proquinéticos

El cisapride es el proquinético más potente que existe y se ha demostrado que es superior al placebo en lograr la cicatrización de la esofagitis. Su eficacia es comparable con la de los antiH2.

Los proquinéticos, y específicamente el cisapride, aparece como una buena alternativa para terapias combinadas cuando no hay respuesta al tratamiento antisecretor o como terapia de mantenimiento (191).

10.3.4. Supresores de la secreción ácida

Los factores más importantes que determinan la cicatrización son la duración del tratamiento y el porcentaje de tiempo en 24 horas que el pH está por encima de 4. Los metanálisis predicen la cicatrización en aproximadamente el 90% de los pacientes con esofagitis erosiva después de ocho semanas de tratamiento si el pH gástrico permanece por encima de 4 entre 20-22 horas. Las opciones de tratamiento para la supresión ácida incluyen los antagonistas H2 y los inhibidores de la bomba de protones(191).

10.3.4.1. Antagonistas H2

Han sido usados por mucho tiempo, y la mayoría de los gastroenterólogos aceptamos que son eficaces y seguros en el manejo de RGE leve no complicado. Sin embargo, hay estudios que muestran que su efectividad en el manejo de la esofagitis no es tan clara y para lograr tasas importantes de cicatrización de la esofagitis se necesitan dosis muy altas. Con dosis de

600 a 1.200 mg de ranitidina se han informado porcentajes de cicatrización de 83% a las 12 semanas (192,193).

Hay evidencia actual que sugiere el desarrollo de tolerancia al efecto antisecretor de los antiH₂, y éste puede aparecer después de la segunda semana, lo que explica la disminución de la eficacia de estos medicamentos después de un tiempo de tratamiento.

La cicatrización de la esofagitis con dosis estándar se aproxima a un 50%; puede ser un poco mayor en grados leves y menor si la esofagitis es severa.

Basados en la evidencia, se puede decir que los antiH₂ son útiles en el manejo de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sin esofagitis o con esofagitis leve, pero pacientes con grados más severos de esofagitis necesitan un tratamiento antisecretor más potente (Recomendación Grado A).

10.3.4.2. Inhibidores de la bomba de protones

El mayor avance en el tratamiento de la ERGE está en el uso de los inhibidores de la bomba de protones, las tasas de curación de la esofagitis son significativamente mayores y más rápidas que las obtenidas con antiH₂.

La mayoría de los estudios controlados demuestran una relación lineal entre el tiempo en que el pH intragástrico está por encima de 4 y la curación de la esofagitis, por lo que un agente que logre este cambio en el pH será el mejor tratamiento.

Los inhibidores de la bomba de protones además de lograr los mejores incrementos en el pH también logran la menor actividad de pepsina.

Numerosos estudios controlados han confirmado la superioridad de los IBP frente a las dosis estándar de antiH₂. Los promedios de cicatrización con IBP son de 80-84% a las cuatro semanas de tratamiento y 91-92% después de ocho semanas, comparado con ranitidina cuyos promedios son 39-52% y 53-70% respectivamente, lo que representa un 30-45% de ganancia con el IBP a las cuatro semanas y un 22-39% a las ocho semanas (191,192,193).

El resultado de un meta-análisis que incluyó 3710 pacientes (194,195), mostró que la tasa de cicatrización, expresada como la proporción de pacientes con cicatrización endoscópica por semana de tratamiento, es de 10,7% para el omeprazol, 5,5% para los anti H₂, 4,1% para el sucralfate y 2,3% para el placebo.

Con estos resultados se puede concluir que los IBP son la mejor alternativa terapéutica para el manejo de pacientes con esofagitis moderada o severa (Recomendación Grado A).

En pacientes con esofagitis muy severa (Grado IV) hasta un 40% pueden fallar al tratamiento con dosis usuales de IBP. Sin embargo, un buen porcentaje de estos pacientes cicatrizarán con dosis mayores, por lo que se recomiendan dosis altas desde el principio en pacientes con grados severos de esofagitis. Los IBP han demostrado ser útiles también en la mejoría de la disfagia de pacientes con estenosis péptica (Recomendación Grado B).

Es cierto que la dosis diaria de un IBP es más costosa que la de un antiH₂, pero los estudios costobeneficio que tienen en cuenta la rapidez de la mejoría sintomática y la cicatrización -lo que se traduce en número de consultas,

necesidad de estudios endoscópicos y duración de tratamiento-, muestran que el costo del tratamiento con ranitidina supera al costo del tratamiento con IBP (196).

10.4. Manejo de pacientes con presentaciones atípicas de ERGE.

10.4.1. Dolor torácico no cardíaco

Si la medida del pH sugiere el diagnóstico, se debe iniciar un tratamiento agresivo con las medidas no farmacológicas y un inhibidor de la bomba de protones, generalmente omeprazol, 40mg día por cuatro a ocho semanas. Si los síntomas mejoran, el diagnóstico queda confirmado y el tratamiento debe continuarse con la mínima medicación posible para mantenerlo asintomático, bien sea con inhibidor de la bomba de protones o con un antiH₂. Si los síntomas persisten, se debe repetir la medida del pH para confirmar si hubo una adecuada supresión ácida (197,198) (Recomendación Grado B).

En individuos seleccionados, la cirugía antirreflujo puede ser considerada, pero sólo para pacientes en los que el tratamiento médico intensivo logró una mejoría completa de los síntomas (Recomendación Grado B).

10.4.2. Asma bronquial

Si el RGE es la causa de la severidad del asma, la terapia mejorará los síntomas o la severidad de los mismos. Los trabajos con neutralizantes ácidos aunque mejoran los síntomas, no tienen ningún efecto sobre la función pulmonar. Los estudios con bloqueadores H₂ muestran resultados contradictorios, aunque en general demuestran mejoría sintomática y en algunos casos mejoría en los parámetros pulmonares.

Los estudios con omeprazol, comprueban en forma consistente no sólo una mejoría sintomática, sino también de las pruebas objetivas (199), demostrándose que entre mayor sea el control de la secreción ácida mejor será el resultado clínico; actualmente su uso se recomienda en el manejo de pacientes con ERGE que presenten compromiso extradigestivo (Recomendación Grado A).

Los trabajos de Larrain y cols. (200) con bloqueadores H₂, mostraron que el manejo quirúrgico resultaba ser más efectivo que el tratamiento médico en el control de los síntomas y calidad de vida de estos pacientes, logrando incluso la supresión de la terapia broncodilatadora.

Los estudios más recientes con omeprazol sugieren que el tratamiento médico agresivo puede ser tan efectivo como el tratamiento quirúrgico. Este manejo médico agresivo implica en muchos casos la comprobación, por medición del pH de la adecuada supresión ácida y hasta en un 60% de los casos la dosis de omeprazol necesaria para lograrla oscila entre los 40 - 60 mg día. Desde el punto de vista pulmonar, las respuestas con estos manejos médicos intensivos son similares a las observadas con tratamiento quirúrgico y oscilan entre 75%-78%(200).

10.4.3. Manifestaciones otorrinolaringológicas

Aunque hay trabajos que demuestran que el tratamiento del RGE modifica el curso clínico de estos pacientes, la mayoría de los estudios no son controlados. Hay estudios que demuestran que entre mayor sea la supresión ácida, mejor será la respuesta clínica. La mayoría muestra que la respuesta clínica no se puede valorar a corto plazo y un manejo hasta por cinco meses puede ser necesario para valorar la real eficacia del tratamiento médico(201). La mejoría de los síntomas ORL definitivamente toma más tiempo que la mejoría de los síntomas digestivos.

Basados en la evidencia, la recomendación para manejo médico de pacientes con compromiso ORL se basa en el uso de omeprazol, 40 mg/día por ocho a 12 semanas, si la medición del pH muestra que el reflujo ocurre principalmente en posición supina, la dosis total de omeprazol debe ser usada antes de acostarse (Recomendación Grado B).

Los pacientes que no muestran mejoría deben ser sometidos a medición del pH para comprobar si se logró una adecuada supresión ácida. Pacientes en los que no se logra la supresión ácida o que necesitan altas dosis de omeprazol para mantenerse libre de síntomas, se benefician de un tratamiento quirúrgico.

Hasta un tercio de los pacientes fallan con el tratamiento médico, lo que hace necesario el manejo quirúrgico. Se ha demostrado que el fracaso al tratamiento médico, y por lo tanto la necesidad de tratamiento quirúrgico, parece más probable cuando el cuadro lo dominan los síntomas atípicos. Es así como Pearlman(54) encontró que el 36% de los pacientes en los que los síntomas principales eran extradigestivos, requirieron cirugía, mientras que sólo el 15% de los pacientes que tenían simultáneamente síntomas digestivos típicos requirieron cirugía.

10.5. Terapia de mantenimiento en ERGE

Para hablar de terapia de mantenimiento es indispensable conocer los aspectos fisiopatológicos que ya hemos discutido. Aunque el ácido y la pepsina son los factores dañinos, su supresión no produce modificaciones en la fisiopatología de la entidad, por lo que no es sorprendente la tasa de recurrencia post-tratamiento que ocurre hasta en un 50-80% de los pacientes en el primer año después de suspender el tratamiento.

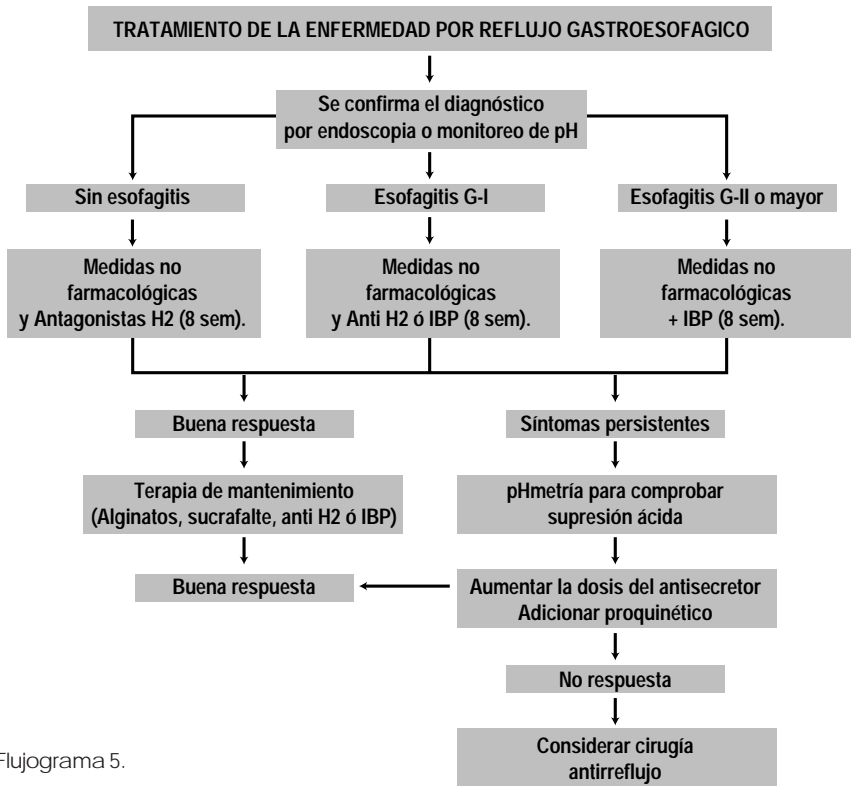
La tendencia a la recurrencia se correlaciona bien con el grado inicial de esofagitis, así: pacientes con esofagitis severa tienen una tasa de recaída que oscila en el 82% a los seis meses después de suspender el tratamiento (203). Otros factores que pueden predecir la recidiva son la severidad inicial de los síntomas, la duración de tratamiento requerida para la cicatrización y la presencia de un trastorno motor de base o de una hipotonía del esfínter (usualmente asociada a gran hernia hiatal). Estos factores ayudan a identificar pacientes de alto riesgo e influyen en la decisión sobre el tipo de terapia de mantenimiento (204) (**flujograma 5**).

El grado de supresión ácida requerido para mantener la remisión no se ha definido, pero algunos estudios sugieren que es similar al requerido para lograr la cicatrización (205).

Los pacientes con enfermedad leve y sin esofagitis, de ordinario se mantienen libres de recidivas solamente con la terapia no farmacológica y eventualmente con alginatos (Recomendación Grado B).

El mantenimiento con anti H2 en RGE no es tan efectivo como se ve en pacientes con úlcera duodenal. En pacientes con esofagitis severa su eficacia no es mayor del 30%, por lo que sólo se considerará como terapia de mantenimiento para pacientes con esofagitis I o sin esofagitis, en los que las medidas antirreflujo y los neutralizantes ácidos no sean suficientes; estas mismas indicaciones se pueden extrapolar al manejo con cisapride como monoterapia (206) (Recomendación Grado B).

Los inhibidores de la bomba de protones son la mejor alternativa en el manejo a largo plazo de estos pacientes En un estudio que involucró 709



Flujograma 5.

pacientes con esofagitis de todos los grados, los IBP a dosis estándar mantuvieron la remisión en el 80-90% de los pacientes (207) (Recomendación Grado A).

Dados sus diferentes mecanismos de acción la combinación de un proquinético y un antisecretores constituye una alternativa útil en pacientes que no responden a la monoterapia no sólo en el manejo inicial sino como

terapia de mantenimiento, aunque la combinación de antiH2 y proquinético sigue siendo menos efectiva que la dosis estándar de IBP.

11. HISTORIA NATURAL DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO

El estudio de Monnier (208) describe la historia natural de 759 pacientes con esofagitis por reflujo. En este trabajo, el 77% de los pacientes que recibieron cursos intermitentes de tratamiento médico presentaron una evolución benigna de la enfermedad, presentándose con un episodio aislado de esofagitis 45%, o con recurrencias con una severidad menor que la inicial, 32%. Este 77% se podría clasificar como pacientes con enfermedad no progresiva y en general se podrán controlar con manejo médico, no sólo para el tratamiento de su episodio de esofagitis, sino para el manejo de mantenimiento. El 23 % restante es el grupo de mayor interés, porque es en los que se presentarán los fracasos del manejo médico, que pueden requerir manejo quirúrgico.

En este grupo la tasa de recidiva a pesar del tratamiento de mantenimiento, fue de 15-20% en el primer año, hasta ser de 43% hacia el quinto año, lo que sugiere que la terapia no es tan efectiva en estos pacientes, y que un alto porcentaje evolucionará hacia el desarrollo de complicaciones. La tasa de complicaciones en este subgrupo (úlceras, estenosis, Barret) es del 40% comparada con 8% que es la tasa global de complicaciones. Lo que significa que cuando los pacientes tienden a recidivar, casi la mitad desarrollará complicaciones en los siguientes cinco años.

Por eso, en este grupo que desarrolla esofagitis recurrente a pesar del tratamiento de mantenimiento, una vez confirmado el fracaso en la cicatrización o en el manejo de mantenimiento y después de un estudio del pH y manométrico, la cirugía debe considerarse en forma temprana.

Basados en estos resultados y en los porcentajes de efectividad de las diferentes alternativas farmacológicas, podemos sugerir que los pacientes en los que se diagnostica una esofagitis deben recibir tratamiento antisecretor, dependiendo del grado de esofagitis. Después de ocho semanas de tratamiento se practicará un control endoscópico; si hay una cicatrización completa, no se requieren más estudios y se iniciará una terapia de mantenimiento con la menor dosis que sea suficiente para mantenerlos libre de síntomas. Si se presenta recaída, se repetirá el estudio endoscópico, lo que nos permitirá determinar si el paciente pertenece al grupo de los recurrentes no progresivos o progresivos.

Si hay recurrencia a un grado mayor de esofagitis, la cirugía debe ser considerada teniendo en cuenta las otras variables de edad, estado general y patologías asociadas. En individuos jóvenes con este tipo de recurrencias progresivas, los tratamientos médicos tienen una alta posibilidad de falla y casi 50% terminará con trastornos motores esofágicos que empeorarán aún más el cuadro (Recomendación Grado B).

12. ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES Y ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA

La asociación entre consumo de Aines y enfermedad ácido péptica, hemorragia digestiva y potenciación de efectos secundarios cuando coexiste infección por *Helicobacter pylori*, está plenamente demostrada. La ingestión de una dosis única de 75 mg de ASA está seguida de la aparición de hemorragias petequiales y erosiones; si la dosis se aumenta o se usa en forma continua , estas erosiones probablemente progresan a úlcera , llegándose a tener una prevalencia del 20% de úlcera en estos pacientes que consumen ASA u otros AINES , sin que exista evidencia suficiente que demuestre ausencia de gastrolesividad en ninguno de ellos (209).

Igualmente, el efecto antiplaquetario y antitromboxano que tienen estos medicamentos, aumenta en cuatro veces la incidencia de aparición de complicaciones de la úlcera, como son la hemorragia y la perforación. Existen , ya claramente determinados , “modificadores de riesgo” para consumidores de AINES , tal como lo plantea Hawkey (210) (tabla 4).

12.1. Estrategias terapéuticas

Reconocido el efecto depletor de prostaglandinas endógenas causado por los Aines, cualquier acción terapéutica deberá estar destinada a la corrección de esta consecuencia fisiológica. Se han planteado varias alternativas :

- a) Reemplazo exógeno de prostaglandinas . Uso de derivados sintéticos o de análogos de éstas, como el misoprostol o emprostil, aun concomitantes con los Aines.

Factores de riesgo asociados al uso de AINES (Hawkey)

Establecidos:
<ul style="list-style-type: none"> -edad avanzada. -antecedente de enfermedad ácido péptica. -dosis alta. -uso de AINES mas tóxicos. -uso concomitante de esteroides. -anticoagulantes.
Controvertidos:
<ul style="list-style-type: none"> -primeros tres meses de uso. -enfermedad articular de base y su relación aislada con úlcera. -relación con <i>Helicobacter pylori</i>.

Tabla 4.

- b) Supresión del ácido . La absorción de los Aines , y aun su deposito intragástrico , es pH dependiente; al elevar la acidez gástrica por encima de 4 disminuye el riesgo de gastrolesividad (211).
- c) Evitar el efecto “tóxico” de los Aines , como se lograría con los preparados con cubierta entérica (212).
- d) No usar Aines.
- e) Usar dosis bajas de Aines. Está claramente establecido que para la mayoría de enfermedades articulares, sin componente inflamatorio activo, como en la osteoartritis, las dosis bajas de Aines solas o coadministradas con acetaminofén logran controlar el dolor adecuadamente, disminuyendo el riesgo (213).
- f) Uso de Aines menos tóxicos. Si bien es aun controvertido , parece que el ibuprofén (214) a dosis no mayores de 1.600 mg día es menos tóxico que todos los demás. En general, se acepta que deben utilizarse aquellos que sean de baja potencia y vida media corta.

12.2. AINES y *Helicobacter pylori*

Existe controversia sobre el efecto potenciador o no del *Helicobacter pylori* en la gastrolesividad de los Aines. Sin embargo, los pocos estudios existentes muestran una tendencia mayor de control de la acidez en los pacientes no infectados que en los infectados, cuando se quieren evitar los efectos secundarios de los Aines. Parece útil erradicar entonces la bacteria con cualquiera de los regímenes propuestos en este documento (214).

13. CIRUGIA PARA LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

Con el entendimiento del papel de *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de la úlcera péptica, lográndose « la curación » en la mayoría de las úlceras, el tratamiento electivo de la enfermedad ulcerosa duodenal no complicada ha desaparecido. La cirugía es reservada para las úlceras que se complican con perforación, hemorragia o estenosis pilórica. La intratabilidad es la causa mas frecuente de cirugía electiva (215).

Paradójicamente, a pesar de estos cambios , no hay disminución de las muertes por enfermedad péptica, probablemente por el frecuente consumo de AINES y alcohol en ancianos.

13.1. Intratabilidad

En la actualidad , la intratabilidad es una indicación infrecuente para intervención quirúrgica. El diagnóstico de intratabilidad se basa en la evaluación del curso de la enfermedad ulcerosa en cada paciente. Se ha propuesto como criterios:

- a) No cicatrización después de 12 semanas de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.
- b) Mas de tres renuencias por año .

Se deben investigar factores predisponentes como el tabaquismo, el uso de AINES, la no erradicación del *Helicobacter pylori*. En los casos en que

se halle ausente éste, descartar un estado hipersecretor patológico, o una enfermedad que simule una úlcera péptica (enfermedad de Crohn duodenal) (216).

13.1.1. Elección del procedimiento quirúrgico

Los objetivos deben ser: mortalidad operatoria nula, ausencia de nuevos síntomas o efectos colaterales (dumping, diarrea, vómito bilioso) y recurrencia de la úlcera.

Los ensayos clínicos han demostrado que, con excepción de la frecuencia de recurrencia de la úlcera, no hay diferencias entre los diversos procedimientos quirúrgicos. El procedimiento más realizado ha sido la vagotomía de células parietales sin drenaje, con una mortalidad operatoria de 0.26%, una recurrencia de 4 a 11% y ausencia de efectos colaterales. Factores técnicos dependientes de la inflamación en el área de la úlcera duodenal pueden determinar la opción de uno u otro procedimiento: vagotomía troncal y antrectomía, vagotomía troncal y drenaje (215).

13.2. Hemorragia

Un 15 a 20% de los pacientes ulcerosos presenta hemorragia durante el curso de su enfermedad, con mayor frecuencia si es una úlcera duodenal. Cerca del 80% de los pacientes admitidos por úlcera duodenal dejan de sangrar espontáneamente en las primeras ocho horas de su ingreso (217).

La endoscopia permite el diagnóstico de la lesión sangrante, la posibilidad de recurrencia y la intervención terapéutica en las lesiones de alto riesgo, lográndose una hemostasia exitosa en el 90% de las lesiones con sangrado activo, requiriendo cirugía menos del 10% de los pacientes tratados con hemostasia terapéutica. Las indicaciones para cirugía (219) están relacionadas en la **tabla 5** (Recomendación grado B).

INDICACIONES PARA CIRUGIA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA

1.Sangrado masivo sin estabilización de signos vitales a pesar de la reanimación.
2.Transfusión de 6 a 8 unidades de sangre en 24 horas, para mantener signos vitales estables.
3.Hemorragia lenta pero continua por más de 48 horas.
4.Falla de las técnicas endoscópicas para detener la hemorragia

Tabla 5.

La mortalidad es de 6% al 9%. La cirugía recomendada de urgencia es la vagotomía troncal y antrectomía vs. vagotomía troncal y piroloplastia. En pacientes jóvenes menos críticos es preferible la ligadura de la arteria sangrante por duodenotomía y vagotomía de las células parietales preservando el píloro (219).

13.3. Perforación

Ocurre en el 5% de los pacientes con úlcera. Las perforaciones piloroduodenales (pared anterior) son seis a ocho veces más frecuentes que las perforaciones gástricas (curvatura menor). La mayoría de los pacientes son llevados a cirugía de emergencia. El cierre de la perforación es realizado con un parche del epiplón, y se practica un tratamiento definitivo para disminuir la recurrencia de la lesión. La mortalidad perioperatoria es del 5%. Pacientes muy seleccionados pueden ser manejados sin cirugía (pobres candidatos para cirugía, más de 24 horas de la perforación con estabilidad hemodinámica y sin filtración por gastroduodenografía) (220,221)

13.4. Penetración

Una úlcera localizada en la pared posterior del estómago y duodeno, por contigüidad perfora el páncreas, el hígado o la vía biliar sin permitir la filtración de contenido digestivo a la cavidad peritoneal. Se sospecha por cambios en el patrón del dolor e irradiación al dorso, Las úlceras penetrantes responden bien a la terapia médica. Las úlceras con penetración complicada con formación de fístula gastrocólica o fístula coledocoduodenal. No es necesaria la intervención quirúrgica, salvo que existan complicaciones biliares o por la severidad de la enfermedad duodenal (222).

13.5. Estenosis pilórica

Ocurre en el 2% de los pacientes con enfermedad ulcerosa y es secundaria al edema y a la estenosis cicatricial del piloro o duodeno. El procedimiento quirúrgico recomendado es la vagotomía con antrectomía o piroloplastia. Recientemente se ha propuesto en casos con síntomas leves, dilatación neumática del piloro, con éxito en dos tercios de los pacientes (222).

14. INDICACIONES PARA CIRUGIA EN ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

Marcada controversia existe acerca de la efectividad a largo plazo de la cirugía antirreflujo y si es superior a la terapia médica prolongada. En dos estudios controlados, la cirugía fue mas efectiva que la terapia médica convencional en la mejoría de los síntomas y signos endoscópicos, Sin embargo, no hay estudios disponibles con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (223,224).

Actualmente, las cirugía antirreflujo se debe considerar en las siguientes situaciones:

- a)Falla de la terapia médica.
- b)Complicaciones pulmonares recurrentes (neumonía aspirativa, asma) y manifestaciones atípicas de RGE no controladas con terapia médica.

c) Incapacidad de la terapia médica para prevenir recurrencia de estenosis
d) Adultos jóvenes que requieran tratamiento médico a largo plazo. Aunque esta no es una indicación absoluta, debe ser considerada como una opción (Recomendación Grado B).

La intratabilidad es una condición infrecuente con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y cuando no hay respuesta a la terapia médica (IBP), es menos probable que respondan a la cirugía. Las causas más frecuentes de no respuesta son: un diagnóstico incorrecto, síntomas de origen funcional (vaciamiento gástrico retardado o acalasia), esofagitis secundaria a un síndrome de Zollinger Ellison, o por drogas; finalmente, hasta un 25% de los pacientes con RGE requieren dosis mayores de IBP para remisión de los síntomas. Por tanto, ningún paciente debe ser remitido a cirugía por intratabilidad, hasta que no se descarten las causas mencionadas (225).

Los pacientes con síntomas atípicos son difíciles de manejar con terapia médica o quirúrgica. La respuesta médica se logra en un 75%, con dosis triple o cuádruple de los IBP. La respuesta a la cirugía puede ser mayor, porque puede producir un mejor control de los síntomas atípicos provocados por pequeñas cantidades de ácido.

En los pacientes jóvenes, con terapia médica a largo plazo, las dudas surgen cuando se evalúan algunos factores inherentes a esta terapia (226,227):

- a) **La seguridad a largo plazo.** Se ha demostrado que hasta un 25% de los pacientes con IBP presentan hiperplasia de las células argirófilas, sin aparente trascendencia, dado que no desarrollaron tumores carcinoides. Además un 25% de pacientes con IBP a largo plazo y presencia de *Helicobacter pylori* desarrollaron gastritis atrófica, mientras los pacientes *Helicobacter pylori* negativo no mostraron progresión histológica, lo que sugiere que la erradicación es necesaria en los pacientes con tratamientos prolongados, aunque la reinfección es muy común, Esta no es la situación para los pacientes operados (228).
- b) **La duración de la terapia médica.** Se ha demostrado que pese a la mejoría del 100% de los síntomas con los IBP, hasta un 47% de los pacientes presentan esofagitis erosiva o pirosis con las dosis estándar de mantenimiento de IBP, después de cinco años de seguimiento.
- c) **Costos de la terapia a largo plazo,** que se igualan con los costos quirúrgicos entre los cinco y 10 años aproximadamente.
- d) **Calidad de vida.** Algunos estudios han mostrado que los pacientes cuyos síntomas han sido controlados con el uso crónico de IBP, no difieren de los pacientes con RGE refractario a la terapia médica.

Finalmente, la controversia entre cirujanos y clínicos se mantiene sobre la indicación de la cirugía en los pacientes con esófago de Barrett, existe consenso general sobre manejo médico y seguimiento de esta entidad, y se recomienda la cirugía cuando se cumplen las situaciones clínicas derivadas del RGE mencionadas previamente. Pero estudios recientes (224) han demostrado menor progresión histológica a displasia en los pacientes sometidos a cirugía (3%-4% después de cinco años) que en los pacientes

con terapia médica a largo plazo (20% en cuatro años) (229). Se requiere confirmar estos resultados, pero en el momento no se puede recomendar la cirugía para el esófago de Barret.

Los oponentes de la cirugía tienen varios argumentos a su favor (226,230):

1. El éxito de la cirugía está directamente relacionado con la habilidad del cirujano
2. Debe hacerse una selección adecuada del paciente (medición del pH de 24 horas y manometría esofágica)
3. Los efectos indeseables (10%) de la cirugía antirreflujo son: denervación vagal, disfagia, imposibilidad para eructar o vomitar (síndrome distensión gaseosa), falta de eficacia para prevenir el reflujo.
4. Falta de durabilidad de la cirugía , aunque no ha sido demostrado en los estudios de seguimiento (10 años ?).

Por último, la cirugía antirreflujo no es recomendada para todos los pacientes con RGE, pero produce los mejores resultados en los pacientes con severo RGE (231).

BIBLIOGRAFIA

1. De Lima E, Rengifo A., Úlcera Péptica En :Alvarado, Otero, Archila, Rojas. Gastroenterología y Hepatología, 1996 De Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva Bogotá 271-278
2. Ocampo de Herran M.C., Bustamante R., Ruiz H. Estudio Nacional de Salud. Seguridad Social en Colombia, Bogotá 1986
3. Pabón A., Ruiz M. Estudio Nacional de Salud. La Mortalidad en Colombia Vol 5. Niveles ajustados de mortalidad por secciones del país 1973-1985 y análisis de causas por sexo y edad 1979-1981. Bogotá 1986
4. Rubin W., Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. Med. Clin. North Am.; 1991, 981-998
5. Soll AH., Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. JAMA 1996; 275.8. 622-629.
6. Graham DY. The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. Gastroenterol Clin. North Am. 1990;19:171-182
7. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;1:1273-5
8. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. Campylobacter pylori and its role in peptic ulcer disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 1990;19:183-196
9. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-69.
10. De Lima E, Rengifo A., Úlcera Péptica En :Alvarado, Otero, Archila, Rojas. Gastroenterología y Hepatología, 1996 De Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva Bogotá 271-278
11. Ocampo de Herran M.C., Bustamante R., Ruiz H. Estudio Nacional de Salud. Seguridad Social en Colombia, Bogotá 1986
12. Pabón A., Ruiz M. Estudio Nacional de Salud. La Mortalidad en Colombia Vol 5. Niveles ajustados de mortalidad por secciones del país 1973-1985 y análisis de causas por sexo y edad 1979-1981. Bogotá 1986
13. Rubin W., Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. Med. Clin. North Am.; 1991, 981-998
14. Hawkey C.J., Long R.G., Bardham K.D., Wormsley K.G., Cochran K.M., Christian J. Improved Symptom Relief and Duodenal Ulcer Healing with Lansoprazole. Gut; 1993, 34:1458-1462
15. Mansi C., Savarino V., Mela G.S., Picciotto A., Mele M.R., Celle G. Are Clinical Patterns of Dyspepsia a valid Guideline for appropriate Use of Endoscopy?, Am.J.Gastroent.;1993, 88: 1011-1015
16. Stemmermann GN, Marcus EB, And Mac Lean. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk. Gastroenterology 96:1419,1989.
17. Kellow JE Too and Piper DW. Ventilatory function chronic peptic ulcer. Gastroenterology 91: 590, 1986.
18. Shiu Kum Loam, Wai Mo Hui, Chi Kong Ching. Epidemiology, pathogenesis and Etiology. Haubrich W. Schaffner F, In Bockus Gastroenterology. W.B Saunders. 1995: 731-733
19. Rabinowitz M. et al. Prevalence of ulcer duodenal in cirrhotic males referred for liver transplantation - Does the etiology of cirrhosis make a difference ?. Dig Dis Sci 35:321,1990.
20. Soll A. Gastric, Duodenal and Strees Ulcer. In Sleisenger M.Fordtran Gastrointestinal Disease. Vol 1. W. B. Saunders. Philadelphia 1993: 608-611.
21. Hirschowitz B.. Zollinger- Ellison Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis and Management. Am J Gastroenterol 1997; 92: 44-50s.
22. Fihbeyn VA, Norton JA et al. Assessment and prediction of long-term cure in patients with Zollinger-Ellison Syndrome: The best approach: Ann Intern Med 1993; 119:199-205
23. Isenberg J. Mcquaid K, Laine L. Acid Peptic Disorders. In Yamada T, and als. Textbook of Gastroenterology. Lippincott Co. Vol 1 1995: 1362-1365

24. Chassin MR, Brook RH, Park RE, et al. Variations in the use of medical and surgical services by medicare population. *N Engl J Med*. 1986;314:285-9.
25. Chassin MR, Koseoff J, Park RE, et al. Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health services? A study of three procedures. *JAMA*. 1987;258:2533-7.
26. Martin TR, Vennes JA, Silvis SE, Ansel HJ. A comparison of upper gastrointestinal endoscopy and radiology. *J Clin Gastroenterol*. 1980;2:21-5.
27. Kahn KL, Roth CP, Koseoff J, et al. Indications for Selected Medical and Surgical Procedures- A Literature Review and Ratings of Appropriateness: Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopy. Santa Monica: The RAND Corporation; May 1986: publication no. R-3204/4-CWF/HF/HCF/PA/PMT/RWJ. Available from The RAND Corporation, 1700 Main Street, Santa Monica, CA 90406.
28. Axon ATR. Chronic Dyspepsia: Who needs Endoscopy?. *Gastroenterology* 1997;112:1376-1380.
29. Gonvers JJ, Burnand B, Froeeehlich F, Pache I, Thorens J, Fried M, Koseoff J, Vader JP, Brook RH. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy unit. *Endoscopy* 1996;28:661-666.
30. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 1989;298:30-2.
31. Weir RD, Backett EM. Studies of the epidemiology of peptic ulcer in a rural community: Prevalence and natural history of dyspepsia and peptic ulcer. *Gut* 1968;9:75-81.
32. Jones RH, Lydeard SE, Hobbes FDR. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990;31:401-5.
33. Fry J. Five years of general practice: A Study in simple epidemiology. *Br Med J* 1957;2:1453-7.
34. Morell DC, Cage HG, Robinson NA. Symptoms in general practice *J R Coll Gen Pract* 1971;21:32-43.
35. Morissey JF. The problem of the inappropriate endoscopy. *Ann Intern Med* 1988;109:605-6.
36. Statements and guidelines developed by the Standards of Training and Practice Committee of the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The Role of endoscopy in the management of the patient with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1988;34 (3 suppl): 21S-22S.
37. Graham D, Rabeneck L. Patients, payers and paradigm shifts: What to do about *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:188-90.
38. Kuwayama H. When should endoscopy be performed in patients with dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 1996;91:2251.
39. Adang RP, Jon F-J, Vismans Fe, Jan LT et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42:390-7.
40. Thompson WG. Non ulcer-dyspepsia. *Can Med Assoc J* 1984;130:565-9.
41. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R, et al. Definition and investigation of dyspepsia. Consensus of an international ad hoc working party. *Dig Dis Sci* 1989;34:1272-6.
42. Colin-Jones DG. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.
43. Williams B, Luckas M, Ellingham JHM, Dain A, Wicks ACB. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988; 2: 1349-
44. Jones R. Investigating patients with dyspepsia. *Practitioner* 1987;231:155-60.
45. Johnsen R. Endoscopy: why and when. *Scand J Prim Health Care* 1990;8:187-90.
46. Brown C, Rees WDW. Dyspepsia in general practice. Try empirical treatment first and investigate patients who do not respond. *BMJ* 1990;300:829-30.
47. Nyrén O. Therapeutic trial in dyspepsia: its role in the primary care setting. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(suppl 182):61-9.
48. Quine MA, Bell GD, McCloy RF, Devlin HB, Hopkins A. Appropriate use of upper gastrointestinal endoscopy- a prospective audit. *Gut* 1994;35:1209-14.

49. Tedesco FJ. Endoscopy in the evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms: indications, expectations and interpretation. *J Clin Gastroenterol* 1981;3 (suppl 2):67-71.
50. Grant AK,Harley HAJ. Gastrointestinal Endoscopy: some perspectives. *BMJ* 1982; 285:868-70.
51. Kahn KL, Greenfield S. The efficacy of endoscopy in the evaluation of dyspepsia. A review of the literature and development of a sound strategy. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:346-58.
52. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P et al.Effect of omeprazol and cimetidine on duodenal ulcer. A double blind comparative trial. *N Engl J Med* 1985;312:958-961.
53. Martin TR, Vennes JA, Silvis SE, Ansel HJ. A comparison of upper gastrointestinal endoscopy and radiology. *J Clin Gastroenterol.* 1980;2:21-5.
54. Vennes JA, Silverstein F. Upper gastrointestinal fiberoptic endoscopy. In: Sleisenger M, Fordtran J, eds. *Gastrointestinal diseases: pathophysiology,diagnosis, management*, 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders,1983:1599-617.
55. Dooley CP,Larson AW,Stace NH: Double contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-545.
56. Shaw PC, van Romunde LK, Griffioen G et al. Detection of gastric erosions: comparison of biphasic radiography with fiberoptic endoscopy. *Radiology* 1991;178:63-66.
57. GelfandD, Ott D,Munitz H, Chen Y. Radiology and endoscopy:a radiologic viewpoint. *Ann Intern Med* 1984;101:550-1.
58. Nelson Rs,Urrga LM,Lanza FL.Evaluation of gastric ulcerations. *Am J Dig Dis* 1976;21:389.
59. Dekker W,Tytgat g. Diagnostic accuracy of fiberoptic endoscopy in detection of upper intestinal malignancy. *Gastroenterology* 1977;73:710.
60. Graham DY, Schwartz JT, Cain GO,Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma.*Gastroenterology* 1982;82:228.
61. Kasugai R,Kobayashi S. Evaluation of biopsy and citology in the diagnosis of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1974;62:199.
62. Littman A,ed. The VA Cooperative Study on gastric ulcer. *Gastroenterology* 1971;61(part II):567.
63. Gear M,Truelove S,Williams G,Massarella G,Boddington M. Gastric cancer simulating benign gastric ulcer. *Br J Surg* 1969;56:739.
64. Evans D, Craven J,Murphy F, Cleary B. Comparison of "early gastric cancer" in Britain and Japan. *Gut* 1978;19:1.
65. Delvaux M, escourrou J. Endoscopy in peptic Ulcer Disease:Diagnosis,Prognosis and Management.*Endoscopy* 1992;24:41-44.
66. Johnsen R,Bernersen B,Straume B et al. Prevalence of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med j* 1991;302:749-752.
67. Bernersen B,Johnsen R, Straume B et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut.* 1990;31:989-992.
68. Kahn KB,Kosecoff J, Chassin MR et al. The use and misuse of upper gastrointestinal endoscopy. *Ann Intern Med* 1988;109:664-670.
69. Bardhan KD. Refractory duodenal ulcer. *Gut* 1984;25:711-717.
70. Dive C,Fiasse R,Tome S et al. Rate of duodenal ulcer healing during treatment with omeprazol. A double blind comparison of a daily dose of 30 mg versus 60 mg. Belgian multicentre group. In: Borg KO, Olbe L, Rune SJ, Walan A: *Proceedings of the first international symposium on omeprazol.* Oxford, 1986:175-176.
71. Sonneberg A, Giger M, Kern L. How reliable is determination of ulcer size by endoscopy? *Br Med J* 1979;2:1322-1324.
72. Laverdant C. Efficacité comparée de la ranitidine et de la cimétidine dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée évolutive. Résultats d'un essai contrôlé international. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:480-486.

73. Kholi Y, Misaki F, Kawai K. Endoscopic follow-up observation of duodenal ulcer. *Endoscopy* 1972;4:202-208.
74. Nava G, Pippa G, Ballanti R, et al. Role of ulcer morphology in evaluating prognosis and therapeutic outcome in duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1979;54, suppl:41-43.
75. Eckardt VF, Giebler W, Kanzler G, Bernhard G. Does Endoscopic follow-up improve the outcome of patients with benign gastric ulcers and gastric cancer? *Cancer* 1992;69:301-5.
76. Farini R, Farinati F, Cardin F et al. Evidence of gastric carcinoma during follow-up of apparently benign gastric ulcer (Abstr)*Gut* 1983;14:486.
77. Mountford RA, Brown P, Salmon PR, Alvarenga C, Neumann CS, Read AE. Gastric cancer detection in gastric ulcer disease. *Gut* 1980;21: 9-17.
78. Podolsky I, Storms PR, Richardson CT, Peterson WL, Fordtran JS. Gastric adenocarcinoma masquerading endoscopically as benign gastric ulcer: A five-year experience. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1057-1063.
79. Farinati F, Cardin F, DiMario F, et al. Early and advanced gastric cancer during follow-up of apparently benign gastric ulcer: Significance of the presence of epithelial dysplasia. *J Surg Oncol* 1998;36:263-267.
80. Gugler R. *Ulcus ventriculi*. In: Gugler R, Holtermueller KH eds. *Therapie Gastroenterologischer Erkrankungen*. New York:Verlag 1986;29-51.
81. *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. NIH Consensus Statement. 1994 Feb 7-9;12(1):1-22.
82. Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical Utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2):228-232.
83. Morris A, Ralia Am, Thomsen L et al. Tightly spiral shaped bacteria in the human gastric antrum. Are they urease positive? In: Megraud F, Lamouillat H (Eds): *Proceedings Works Gastroduodenal Pathology and Campylobacter Pylori*. Elsevier. Amsterdam, 1989.
84. Warrelmann M, Menge H, Schmidt H et al. Comparative investigations about three different identification systems for *Campylobacter Pyloridis* from human antrum mucosa. *Zbl Bakt Hyg A* 1987;266:212-217.
85. Newell DG, Stacey A. Antigens for the serodiagnosis of *Campylobacter pylori* infections. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13: 37B-41B.
86. Westblom TU, Madan E, Czinn S et al. Sensitivity and specificity of pyloriset, a latex agglutination test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:A184.
87. Thijs JC, van ZwetbAA, Thijs WJ, Oey HB, et al. Diagnostic Test for *Helicobacter pylori*: A Prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the Gold Standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91(10):2125-2134.
88. Faigel DO, et al. New non invasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis: Comparison with a tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996;41:740-748.
89. Graham DY, et al. Comparison of rapid serological tests (FlexSure H, PYLORIS and Quick Vue) with conventional ELISA for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:942-948.
90. The role of endoscopy in the management of upper gastrointestinal hemorrhage. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988;34(3):4S-5S
91. Perng Ch, Lin HJ, Chen ChJ, Lee FY et al. Characteristics of patients with bleeding peptic ulcer requiring emergency endoscopy and aggressive treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89(10):1811-1814.
92. Morgan AG, McAdam WAF, Walmsley GL et al. Clinical findings, early endoscopy and multivariate analysis in patients bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Br Med J* 1977;2:237-40.
93. Peterson WL, Barnett CC, Smith HJ, et al. Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding: A randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1981;304:925-9.
94. Lee JG, Leung JW. Therapeutic Modalities for treatment of peptic ulcer bleeding. *The Gastroenterol* 1997;5(1):26-40.
95. Collins R, Langman M. Treatment of histamine H2 antagonist in acute upper gastrointestinal haemorrhage. Implications of randomized trials. *N E J Med* 1985;331:660-666.

96. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Lagman MJ, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 1992;304:143-147.
97. Laine L. Refining the prognosis value of endoscopy in patients presenting with bleeding ulcers (ed). 1993;39(3):461-2.
98. NIH Consensus Conference. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 1989;262:1369-72.
99. Asaki S, Nishimura T, Satoh A et al. Endoscopic control of gastrointestinal hemorrhage by local injection of absolute ethanol: a basic assessment of the procedure. *Tohoku J Exp Med* 1983;140:339-352.
100. Hirao M, Kobayashi T, Masuda K, et al. Endoscopic local injection of hypertonic saline epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper digestive tract II. Clinical application and hemostatic effect. *Gastrointest Endosc* 1982;24:234-243.
101. Soehendra N, Grimm H, Stenzel M. Injection of nonvariceal bleeding of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1985;17:129-132.
102. Choudari CPP, Palmer KR. Endoscopic Injection therapy for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanalamine oleate. *Gut* 1994;35:608-610.
103. Chung SC, Leung JW, Leong HT, et al. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1993;39:611-615.
104. Chung SC, Leong HT, Chan AC et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1996;43:591-595.
105. Lin HJ, Perng CL, Lee SD. Is sclerosant injection mandatory after an epinephrine injection for arrest of ulcer haemorrhage? A prospective, randomized, comparative study. *Gut* 1993;34:1182-1185.
106. Lin HJ, Perng CL, Lee FY. Endoscopic injection for arrest of peptic ulcer hemorrhage: final results of a prospective, randomized comparative trial. *Gastrointest endosc* 1993;39:15-19.
107. Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC et al. Endoscopic injection therapy of bleeding ulcer: a prospective and randomized comparison of adrenaline alone or with polidocanol. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:195-200.
108. Peterson WL, Barnett CC, Smith HJ, et al. Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding: A randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1981;304:925-9.
109. Clason AE, Macleod DAD, Elton RA. Clinical factors in the prediction of further haemorrhage or mortality in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:985-7.
110. Balanzo J, Sainz S, Such J et al. Endoscopic Hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospective randomized trial. *Endoscopy* 1988;20:289-291.
111. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, et al. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Br Med J* 1988;296:1631-1633.
112. Lazo MD, Andrade R, Medina MC et al. Effect of injection sclerosis with alcohol on the rebleeding rate of gastroduodenal peptic ulcers with nonbleeding visible vessels: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:843-846.
113. Oxner RB, Simmonds NJ, Gertner DJ et al. Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet* 1992;339:966-968.
114. Panes J, Viver J, Forne M et al. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1987;2:1292-1294.
115. Rajgopal C, Palmer KR. Endoscopic injection sclerosis effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 1991;32:727-729.
116. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Comparison of endoscopic injection therapy versus the heater probe in major peptic ulcer hemorrhage. *Gut* 1992;33:1159-1161.
117. Chung SC, Leung JW, Sung JY et al. Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology* 1991;100:33-37.
118. Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990;99:1303-1306.

119. Lin HJ, Lee FY, Kang WM et al. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer hemorrhage: a prospective, randomized controlled trial. *Gut* 1990;31:753-757.
120. Minoli G, Prada A, Gambetta G, Formenti A, et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of upper gastrointestinal endoscopy in an open access system. *Gastrointest Endosc* 1995;42(5):387-389.
121. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-6.
122. De Vault KR, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;69:867-876.
123. Monnier PH, Savary M. Contribution of endoscopy to gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;106:26.
124. Chen YM, Ott DJ, Gelfand DW, Munitz HA. Multiphasic examination of the esophagogastric region for strictures, rings and hiatal hernia: evaluation of the individual techniques. *Gastrointest Radiol* 1985;10:311-316.
125. Ott DJ, Gelfand DW, Lane TG, Wu WC. Radiologic detection and spectrum of appearances of epitic esophageal stricture. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:11.
126. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal Reflux: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982;97:93-103.
127. Donahue PE, Sugitani A, Carvalho P. Endoscopic Control of Gastro-esophageal reflux: Status Report. *World J Surg* 1992;16:343-346.
128. Bernstein LM, Baker LA. A Clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958;34:760-781.
129. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chabanian SJ, Cattau EL Jr. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:23-27.
130. Mattox HE III, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990;89:345-356.
131. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four hours esophageal pH monitoring of clinical value? *Am J Gastroenterol* 1989;84:362.
132. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal manometry in patients with "reflux laryngitis". *Gastroenterology* 1991;100:305-310.
133. Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical Applications of Esophageal Manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1077-1089.
134. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988;33: 1127-1133.
135. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987;102: 575-580.
136. Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985;89:797-804.
137. Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S, Michel ME, Cuschieri A. Computerized 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring and esophagogastroduodenoscopy in the reflux patients: a comparative study. *Ann Surg* 1984;200:724-728.
138. Murphy DW, Yuan Y, Castell DO. Does the intraesophageal pH probe accurately detect acid reflux? Simultaneous recording with two pH probes in humans. *Dig Dis Sci* 1989;34:649-656.
139. Dobhan R, Castell DO. Prolonged intraesophageal pH monitoring with 16-hr overnight recording: comparison with "24-hr" analysis. *Dig Dis Sci* 1992;37:857-864.
140. Klauser AG, Heinrich C, Schindbeck NE, Muller-Lissner SA. Is long-term esophageal pH monitoring of clinical value? *Am J Gastroenterol* 1989;84:362-366.
141. Klauser AG, Schindbeck NE, Muller-Lissner SA. Esophageal 24-h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? *Am J Gastroenterol* 1990;85:1463-1467.

142. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904.
143. DeMeester TR, Stein HJ. Pre- and postoperative use of ambulatory 24 hour pH monitoring and manometry. In: Richter JE, editor. *Ambulatory Esophageal pH Monitoring: Practical Approach and Clinical Applications*. New York: Igaku-Shoin, 1991: 179-195.
144. Malmud LS, Fisher RS. Radionuclide studies of esophageal transit and gastroesophageal reflux. *Semin Nucl Med* 1982;12: 104.
145. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-111.
146. Mattox HE III, Richter JE, Sinclair JW, Price JE, Case LD. Gastroesophageal pH step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1992;37:1185-1191.
147. Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Combined gastric and oesophageal 24-hour pH monitoring and oesophageal manometry in patients with reflux disease, resistant to treatment with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:485-495.
148. Statements and guidelines developed by the Standards of Training and Practice Committee of the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The Role of Endoscopy in the Management of Esophagitis. Guidelines for Clinical Application. *Gastrointest Endosc* 1988;34 (3 suppl):9S.
149. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on the use of Esophageal pH Recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-1996
150. Rubin W. Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Med Clin North Am.* 1991; 75,4. 981-998.
151. Peterson WL., Sturdevant RAL., Frankl HD., et al: Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *Nengl J Med* 1977.297:341.
152. Lam SK., La KC., Lai CL: Treatment of duodenal ulcer with antacid and sulpiride. *Gastroenterology* 1979, 76:315.
153. Katz K., Hollander D., Practical Pharmacology and Cost-Effective Management of Peptic Ulcer Disease *Am J Surg* 1992;163:349-359
154. Lam SK: Implications of sucralfate-induced ulcer healing and relapse. *Am J. Med* 1989.68:122
155. Asaka M., Takeda H., Saito M., et al. Clinical Efficacy of Sucralfate in the Treatment of Gastric Ulcer. *Am J Med.* 1991;91(suppl 2A) 71s-73s
156. Holt S., Howdwn CW., Omeprazole: Overview and opinion. *Dig Dis Sci.* 1991;36:385.
157. McQuaid K., Isenberg J., Medical Therapy of peptic ulcer disease. *Surg Clin North Am.*; 72,2:285-316.
158. Maton P. Omeprazole. *N Engl J Med.* 1991;324:965.
159. Sachs G., Munson K., Hall K., et al: Gastric H K ATPase as a therapeutic target in peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci.* 1990;35:1537.
160. Mulder CJJ., Schipper DL. Omeprazole and Ranitidine in duodenal ulcer healing: Analysis of comparative clinical trials. *Scand J Gastroenterol.* 1990; 25(suppl 178):62.
161. Lanza F., Goff J., Scowcroft., et al. Double blind Comparison of Lansoprazole, Ranitidine and Placebo in the tratment of Acute Duodenal Ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994;89,8:1191-1200
162. Hawkey CJ., Long RG., Bardhan K. et al. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut* 1993;34:1458-1462
163. NIH Consensus Statment. *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease 1994;12.1
164. Hentschel E., Brandstatter G., Dragosics B., et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med.* 1993;328:308-312.
165. Graham DY., Lew GM., Evans DG., Evans DJ., Klein PD., Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1991;115:226-229.

166. Seppala K., Pikkarainen P., Sipponen P., Kivilaakso E., et al. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1995;36:834-837.
167. Logan RPH., Gummert PA., Misiewicz JJ., et al., One week's anti-*Helicobacter pylori* treatment for duodenal ulcer. *Gut* 1994;35:15-18
168. De Boer WA., Thys JC., Borordy T.J., Graham DY., O'Morain C., Tytgat GNJ., Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring *Helicobacter pylori* treatment regimens. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:641-643.
169. Vakil N., Fennerty B., Cost-Effectiveness of treatment Regimens for the Eradication of *Helicobacter pylori* in Duodenal Ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1996;91,2:239-245.
170. Chiba N., Rao BV., Rademaker JW., Hunt RH., Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1716-1727
171. Hunt R. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Med*. 1996;100(suppl 5A) 42s-50s.
172. Lind T., Veldhuysen VZ. The MACH 1 study: optimal one week treatment for *Helicobacter pylori* defined? *Gut* 1995;37(suppl1):A15
173. Goddsard AF., Jessa MJ., Barret DA., Effect of omeprazole on the distribution of antibiotics in gastric juice. *Gastroenterology*. 1995;108(part 4 suppl): A102.
174. Hosking SW., Ling TKW., Yung MY., Randomized controlled trial of short-term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BrMed J*. 1992;305:502-504.
175. Tyszkiewicz T., Gerlee M., Wadstrom T. Lansoprazole / amoxicillin versus omeprazole/amoxicillin in *H. Pylori* eradication. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:A459.
176. Harris AW., Gummert PA., Logan RP., Eradication of *Helicobacter pylori* with Lansoprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:201-204.
177. Dresner D., Coyle W., Nemeck R., Peterson R., et al. Efficacy of Ciprofloxacin in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Southern Medical J*. 1996;89:8,775-778.
178. Graham DY., Lew GM., Klein PD., Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med*. 1992;116:705-708.
179. Boyd HK., Zaterka S., Eisig JN., et al. *Helicobacter pylori* and refractory duodenal ulcer: cross-over comparison of continued cimetidine with cimetidine plus antimicrobials. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1505-1510
180. Mantzaris GJ., Hatzis A., Tamvakologos G., Petraki K., Spiliades C., Triadaphyllou G., Prospective, randomized, investigator-blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers: healing and long term relapse rates. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1132-1136.
181. Strum WB., Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann Intern Med*. 1986;105:757-761.
182. Bianchi Porro G., Parente F., Long term treatment of duodenal ulcer. *Drugs* 1991;41:38-51.
183. Jensen DM., Cheng S., Kovacs TOG., A controlled study of ranitidine for prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med*. 1994;330:382-386.
184. McCarthy DM., Sucralfate. *N Engl J Med*. 1991;325:1017-1025.
185. Domschke S., Domschke W., Longer relapse-free period after sucralfate than after H₂-blocker treatment of duodenal and gastric ulcer. *Am J. Med* 1991;91(suppl 2A) 74s-82s.
186. Hui W., Lam S., Lok A., et al. Maintenance therapy for duodenal ulcer: A randomized controlled comparison of seven forms of treatment. *Am J Med*. 1992;92:265-274.
187. Lauritsen K., Anndersen BN., Laurse LS., Omeprazole 20 mg three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse: double-blind comparative trial. *Gastroenterology* 1991;100:663-669.
188. Ritcher J. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Clin North Am*. 1996;25:1:75-102.
189. Kitchin L., Castell DO., Rationale and efficacy of conservative medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1991;151:4448.

190. Ramirez B, Ritcher JE., Promotility drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.*1993;2:5.
191. Gudmundsson K., Johnson F., Joelsson B., The time pattern of Gastroesophageal reflux. *Scand J.Gastroenterol.* 1988;23:75.
192. Sontag S., The medical management of reflux esophagitis:Role of antacids as acid inhibition. *Gastroenterol Clin North Am.*, 1990;19:673.
193. Feldman M., Hartford WB., Fisher RS., et al. Treatment of reflux esophagitis resistant to H2 receptor antagonists with lansoprazole, a new H/K-ATPase inhibitor: A controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1993;1212.
194. Marks RD., Ritcher JE., Rizzo J. Efficacy and cost-effectiveness of omeprazole vs H2 receptor antagonists in treating peptic stricture patients with esophagitis. *Gastroenterology* 1994;106:907.
195. Chiba N,de Gara C,Burget DW.,Wilkinson J.Hunt RH., Rapidity of healing in GERD: a comparison of different drug classes by meta-analysis.*Gastroenterology* 1993;104:A53.
196. Hunt RH. The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-odophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl1):3-7.
197. Jones RH., Bosanquet N., Johnson NJ., Chong S-L. Cost-effective management strategies for acid-peptic disorders. *Br J Med Economics* 1994;7:99-114.
198. Stahl WA., Beton RR., Johnson CS., High-dose ranitidine in the treatment of patients with non-cardiac chest pain and evidence of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1992;102:168.
199. A Gallup survey on heartburn across America. The Gallup Organization, Inc,1968.
200. Delpe AC., Bartelsman JF., Roos CM., Beneficial effect of omeprazole in patients with severe bronchial asthma and reflux. *Eur Resp J* 1988;1:988-991
201. Larrain A., Carrasco E., Galleguillos F., Medical and surgical treatment of non-allergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-1336
202. Hanson Dg., Kamal PL., Kahrilas PJ. Outcome of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1995;104:550-555
203. Pearlman NW., Stigman GV., Teter A., Primary upper aerodigestive tract manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1988;83:22.
204. Hetzel DJ., Dent J., Reed WD., Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;9:903-912
205. Tytgat GNJ., Blum AL., Verlinden M. Prognostic factors for relapse and maintenance treatment with cisapride in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:271-280.
206. Hunt RH., Cederberg C., Dent J., Halter F., Howden C., Marks INS., Rune S., Walt RP. Optimizing acid suppression for treatment of acid related disease *Dig Dis Sci* 1995;40 (Suppl2):24s-49
207. Bardham KD., Morris P., Thompson H., Dhande DS., Hinchcliffe RF., Jones RB., Omeprazole in the treatment of erosive esophagitis refractory to high dose cimetidine and ranitidine. *Gut* 1990;31:745-749
208. Lundell L., Backman L., Edström P., Enanader LK., Falkmer S., Fauso O., Prevention of relapse and reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:248-256
209. Monnier P., Ollyo JB., Fontollet., Savary M. Epidemiology and Natural History of Reflux Esophagitis. *Seminars in Laparoscopic Surg.* 1995;2.1:2-9.
210. Hawkey CC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *Br. Med. J* 990; 300: 278-284
211. Silverstein FE, Graham DY,Senior JR, Davies HW, Struthers BJ,Bittman RM, Geis GS.Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non esteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249
212. Daneshmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, Hawkey CJ, Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31:514-517

213. Hawthorne AB, Hurst SM, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: Prevention by enteric-coating of aspirin and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharm* 1991;33(1):77-83
214. Henry D, Lim L L-Y, Garcia-Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312:1563-1566
215. Hawkey CJ, Swanell AY, Yeomans ND, Carlsson M, Floren Y, Jallinder M Increased effectiveness of omeprazole compared to ranitidine in non steroidal anti-inflammatory drugs user with reference to H Pylori status. *Gut* 1996; 39(suppl 3)A 149:844
216. Johnston. I. Martin. Surgical treatment of Duodenal and Gastric Ulcer. In: Haubrich W, Schaffner F, Berk E, eds. *Bockus Gastroenterology*. Vol. 1 Saunders Co., 1995: 790-804
217. Soll. Gastric Duodenal and stress Ulcer in Sleisenger M *Fortran Gastrointestinal Disease Vol 1* W.W Sanders Philadelphia 1993: 608-675.
218. Consensus Conference. Therapeutic Endoscopy and bleeding Ulcers *Jama* 1989. Vol 262 N° 10: 1369-72.
219. Debas H, Orloff S. Surgery for Peptic Ulcer Disease. In Yamada T, Alper D, Owyang Chung. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia. Lippincott Co. 1995: 1523:1534.
220. Jordan P. Surgery for Peptic Ulcer Disease. *Current Problems in Surgery*. Vol. XXVIII April 1991: 272-322
221. Papas T, Lapp J. Complications of Peptic Ulcer Disease: Perforation and Obstruction. In Taylor M. *Gastrointestinal Emergencies*. Williams & Wilkins. 1997: 87-98
222. Crofts TJ: A randomized trial at nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Eng J Med* 1989;320 :970.
223. Stabile B. Current surgical management of duodenal ulcers. *Surg Clin North Am* 1992.; 72: 335.
224. Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. The Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *New Engl J Med* 1992; 326 (12): 22.
225. Behar J, Shegla DG, Biancani. Medical and surgical management of Reflux esophagitis; a 38 month report on a prospective clinical trial. *N. Engl J Med* 1975; 293: 263-68.
226. Ritcher J. Medical Management for gastroesophageal Reflux Disease 1995. Annual postgraduate course New York Oct 15 1995: 55-60.
227. Hunter J. Surgical Therapy: Only Way To Go DeMeester T. in *Controversies in the Therapy of Foregut Diseases*. Course Postgraduate SSAT 1997: 65-76.
228. Klinkenberg-Knol EC, Festen H. PYLORISM, Lamers CBHW and als. Long-term treatment with Omeprazole for refractory reflux esophagitis: Efficacia and safety. *Ann Int Med* 1994;121 (3) :161-67.
229. Kuipers EJ and als. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New Engl J Med* 1996; 334:1018-22
230. McCallum RW, Polepalle S, Davenport K, Frierson H, Boyd S. Role of antireflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 1991; 100:A121.
231. Klinkenberg-Knol E. Medical Therapy: Only Way to go. DeMeester T. In *Controversies in the Therapy of Foregut Diseases*; Course Postgraduate SSAT 1997: 51-58
232. Devault K, Castell D. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Arch Int Med* 1995;155: 2165-72.