

# ESOFAGITIS POR REFLUJO : VISION DEL GASTROENTEROLOGO

*Dr. Carlos Defilippi*

*Centro de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Universidad de Chile.*

El término esofagitis por reflujo sugiere la presencia de fenómenos inflamatorios de la mucosa esofágica secundarios al paso de contenido gástrico al esófago. Este término no es completamente adecuado ya que no siempre predominan las alteraciones de carácter inflamatorio en la mucosa esofágica y por otro lado el reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico. Los textos anglosajones utilizan el término más amplio de «enfermedad por reflujo gastroesofágico» que permite reunir bajo este término los diferentes aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos que caracterizan esta entidad (1-3). Lamentablemente resulta difícil adaptar a nuestro idioma esta terminología, de tal manera que la denominación esofagitis por reflujo, viene a ser menos mala que otras que se han acuñado.

A pesar de los importantes avances relacionados en especial con la etiopatogenia y la notable mejoría de los recursos terapéuticos, este tema suele ser motivo frecuente de controversia y muchos aspectos no resueltos, son fuente de discusión.

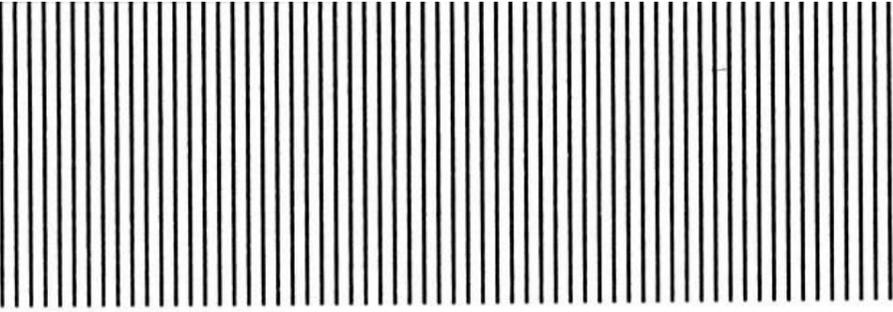
Diferentes aspectos de este cuadro clínico han sido tradicionalmente difíciles de analizar, debido al hecho de que el reflujo gastroesofágico (RGE) es un fenómeno fisiológico y que la enfermedad es causada básicamente por diferencias cuantitativas de un parámetro difícil de medir. El otro aspecto que a veces no es considerado, es el hecho de que el RGE no el único factor etiopatogénico y que otros elementos que analizaremos a continuación, juegan un rol importante.

Sofisticados trabajos realizados en los últimos años (4), en los que se ha estudiado durante períodos prolongados, reflujo y motilidad del esfínter

gastroesofágico, han permitido establecer que el reflujo ocurre asociado básicamente a 3 situaciones: a) a un esfínter gastroesofágico muy hipotensivo con reflujo espontáneo, b) un esfínter con presión disminuida y en la que el reflujo coincide con aumentos transitorios de la presión intrabdominal que sobrepasa la presión esfinteriana, c) la tercera condición ocurre en sujetos que tienen una presión normal del esfínter gastroesofágico y el reflujo es secundario a una relajación transitoria, generalmente no relacionada con la deglución. Lo que llama la atención es que en sujetos con esofagitis por reflujo, el mecanismo más frecuentemente observado en los episodios de RGE es el de la relajación transitoria, (65%), mientras que los otros mecanismos corresponden a 17% y 18% respectivamente. Otros trabajos revelan un porcentaje aún mayor para la relajación transitoria (5). El mecanismo que gatilla esta relajación transitoria parece estar relacionado con la distensión del estómago. Se ha demostrado en pacientes con esofagitis por reflujo un mayor número de relajaciones transitorias en comparación con sujetos normales, al distender el estómago con un balón (6). Otros autores han postulado la participación de estímulos faríngeos en la iniciación de este fenómeno (7).

El estudio de los episodios de relajación transitoria, con registro continuo de la presión del esfínter, es una técnica restringida al ámbito de la investigación, la manometría esofágica en uso en la clínica, permite estudiar solo las presiones por un corto período y por lo tanto en 2/3 de los pacientes mostrará valores normales.

Otros factores que influyen en determinar la cuantía del reflujo están relacionados, con la secreción gástrica y el vaciamiento gástrico. Se ha demostrado que el 41% de los pacientes con esofagitis por reflujo, tienen un vaciamiento gástrico para los sólidos más lento que controles normales (8). La hipersecreción



# MICROMEX<sup>®</sup>

---

*"Mayor eficacia antiácida que asegura el éxito terapéutico"*

- *Logra una rápida cicatrización de la úlcera gástrica y/o duodenal.*
- *Remisión efectiva de la esofagitis por reflujo.*
- *Rápido control del dolor.*
- *Disminuye eficazmente el riesgo de hemorragia digestiva.*

## INDICACIONES

- Úlcera gástrica
- Úlcera duodenal
- Esofagitis por reflujo
- Síndrome Zollinger-Ellison
- Erradicación de *Helicobacter pylori*

## POSOLOGIA

La dosis habitual es de 1 cápsula (20 mg) 1 vez al día, administrada durante 2 a 8 semanas.  
En síndrome de Zollinger-Ellison se emplea a permanencia en dosis más elevadas (hasta 160 mg diarios).

## FORMULA Y PRESENTACION

Cada cápsula contiene 20 mg de Omeprazol en microgránulos gastro-resistentes.

Envases con 7, 14 y 28 cápsulas.

Envases provistos de una cápsula desecante protectora de las cápsulas, que son sensibles a la humedad.

Mantener el envase siempre bien cerrado.



de HCl es otro factor que favorece la aparición de esofagitis por reflujo, ya sea por la frecuente asociación con la úlcera duodenal (9), o en forma independiente (10).

Una vez que se produce el reflujo gastroesofágico, diferentes factores contribuyen a minimizar su efecto sobre la mucosa. En primer lugar lo ocupa la peristalsis esofágica, siendo muy importantes las ondas primarias que ocurren en respuesta a una deglución. En condiciones fisiológicas se produce una deglución en forma espontánea una vez por minuto, con lo cual la onda generada transporta de vuelta hacia el estómago el material que pueda haber refluído (11). Este mecanismo, sin embargo, desaparece durante el sueño, lo que sumado a la posición horizontal determina que esta etapa sea más crítica, que las horas diurnas. El otro fenómeno motor es la peristalsis secundaria que es desencadenada por el mismo reflujo al distender el esófago (12).

La peristalsis tiene una importante acción sobre el volumen refluído, en cambio el pH es modificado básicamente por la deglución de secreción salival (13). Al producirse la acidificación del esófago se estimula la secreción salival rica en bicarbonato la que tiene un efecto neutralizante del material refluído. Se ha demostrado que esta secreción salival disminuye con la edad y que no es diferente en pacientes con reflujo (14).

Otro mecanismo protector es la secreción de bicarbonato por glándulas submucosas esofágicas, la que existen en abundancia en el esófago humano (15). Esta secreción de  $\text{HCO}_3$  estimulada por la presencia de HCl en el lumen, sería particularmente importante en los períodos nocturnos cuando otros mecanismos disminuyen su actividad. Otras secreciones como la de mucina parecen jugar un rol importante en la protección de la mucosa esofágica (16).

Existe una extensa literatura relacionada con las características del material refluído y su efecto sobre la mucosa, se trata básicamente de estudios efectuados en el conejo cuya mucosa tiene similitudes

con la del hombre. En estas condiciones experimentales en esta especie, se ha visto que la perfusión de la mucosa esofágica durante varias horas con HCl en concentraciones fisiológicas, no produce daño en la mucosa esofágica (17). La perfusión con pepsina se acompaña de un aumento de la permeabilidad de la mucosa no acompañada de lesiones, sin embargo si se asocia HCl se produce un daño considerable de la mucosa y algo similar ocurre con las sales biliares (18-19). En relación con estas últimas la presencia de una esofagitis alcalina es un hecho conocido asociado a la gastrectomía tipo Bilroth II. Sin embargo algunos investigadores han planteado la posibilidad de un reflujo duodeno-gastro-esofágico en algunos pacientes, en ausencia de resección gástrica, basados en estudios de pH metría de 24 horas (21,22). La incorporación de la medición continua de bilirrubina como una forma de evaluar este reflujo duodeno-gastro-esofágico no ha permitido aclarar en forma decisiva los numerosas incógnitas referentes a este tema ya que este mal llamado reflujo alcalino a la inversa de lo esperado se correlaciona con pH ácido y es reducido por el omeprazole (23).

Finalmente en general todos los textos y revisiones sobre el tema, mencionan una mal definida resistencia de la mucosa esofágica (24). Una observación clínica frecuente es que pacientes con escasas manifestaciones clínicas pueden presentar severas lesiones esofágicas y viceversa, enfermos con síntomas muy intensos, solo alteraciones leves de la mucosa. En un grupo de pacientes hemos estudiado durante la endoscopia alta, un parámetro denominado diferencia de potencial, que representa básicamente la permeabilidad de la mucosa esofágica.

Encontramos gran variabilidad de los valores registrados, lo cual podría sugerir que algunos sujetos con potencial diferencial bajo y por ende permeabilidad alta pudieron ser más susceptibles a desarrollar daño en la mucosa al producirse reflujo (25).

Llama la atención la similitud entre la mucosa esofágica y la mucosa gastroduodenal, al considerar elementos como la permeabilidad, secreción de

bicarbonato y mucus como factores responsables de la integridad del epitelio.

Si los diferentes mecanismos analizados anteriormente destinados a evitar o neutralizar el reflujo resultan insuficientes, se observa la aparición de manifestaciones sintomáticas, y alteraciones anatomopatológicas (26). El síntoma más característico es la pirosis probablemente debido a la estimulación de terminaciones nerviosas que van quedando al alcance del ácido y otros irritantes. La aparición de pirosis parece estar asociada a un reflujo con pH más bajo y a una caída más prolongada del pH (27) y su intensidad se correlaciona con el grado de exposición de la mucosa esofágica estudiado con pH de 24 horas (28). Otros síntomas asociados a la esofagitis por reflujo son las regurgitaciones y la hipersalivación. La odinofagia, suele sugerir la presencia de una esofagitis severa, mientras que la disfagia debe hacer pensar en una estenosis y menos frecuentemente en un trastorno motor secundario. La presencia de una esofagitis erosiva puede manifestarse en pacientes de edad por una anemia ferropriva secundaria a un sangramiento crónico inaparente (3).

Fuera de estas manifestaciones digestivas, algunos pacientes pueden presentar síntomas respiratorios tales como laringitis, espasmo laríngeo, bronquitis, enfermedad bronquial obstructiva, neumonitis, etc. Estas manifestaciones extradigestivas serían secundarias al paso de material refluído al árbol respiratorio. Sin embargo algunos autores sugieren que el reflujo gastroesofágico pudiera estimular receptores en la mucosa esofágica, los que causarían broncoespasmo (29). La interpretación de la relación entre reflujo gastroesofágico y fenómenos respiratorios es compleja especialmente si se considera que alrededor de un 50% de los pacientes con asma presentan reflujo gastroesofágico patológico (30).

Tal como la respuesta sintomática puede ser variable, la reacción de la mucosa esofágica al reflujo se caracteriza también por una marcada variabilidad. Sin embargo es posible distinguir claramente dos

tipos fundamentales: a) cambios a nivel del epitelio pluriestratificado inicialmente de carácter reactivo frente a la injuria y posteriormente de tipo lesional y b) el reemplazo de este epitelio pluriestratificado por un epitelio glandular propio de otros segmentos del tubo digestivo. Estos cambios pueden ser evaluados por la endoscopia y la histología. La visión endoscópica de la mucosa esofágica puede variar desde la observación de una mucosa normal a distintos grados de hiperhemia, los que por su carácter subjetivo deben ser considerados con precaución, hasta la aparición de erosiones con diferentes grados de extensión y en su grado máximo la aparición de úlceras y estenosis. Endoscópicamente es posible establecer la localización de la unión de los epitelios y observar en algunos pacientes un ascenso de esta en relación al cardias. Se ha fijado un límite convencional de 20-30 mm o más para designar esta condición como esófago de Barrett (31-33). Sin embargo se observa toda una gama de cambios de carácter intermedio con significado patológico. Por otro lado la precisa localización de la unión de los epitelios gastroesofágicos no es fácil de establecer (34).

Si bien es posible efectuar biopsias por succión con las cuales se obtienen muestras más grandes, la biopsia endoscópica con la ventaja de ser dirigida, sobrepasa con creces el inconveniente de la pequeñez de la muestra y su más difícil interpretación (35). Desde un punto de vista histopatológico los cambios más precoces de la mucosa corresponden a una hiperplasia de capa germinativa y a un aumento de la longitud de las papilas. Estos aspectos histopatológicos inicialmente descritos hace varios años por Beighi y Pope (36), como patognomónicos de la esofagitis por reflujo se han encontrado en sujetos asintomáticos (37). El estudio de la mucosa metaplásica en el esófago de Barrett muestra fundamentalmente 3 tipos de epitelio glandular: una mucosa de tipo cardial, un epitelio de tipo fúndico con la presencia de células parietales, y una metaplasia de tipo intestinal. En presencia de esófago de Barrett se hace necesario el seguimiento endoscópico y biopsia para la detección precoz del cáncer de esófago en estos pacientes. La aparición de displasia adquiere especial importancia y hace

necesario extremar la frecuencia y acuciosidad de estos controles (38).

## **MANEJO DE LOS PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFAGICO**

Este es un aspecto sobre el cual incide en forma muy importante el conocimiento básico de la etiopatogenia de este cuadro clínico. Los errores que se cometen con más frecuencia en estos pacientes ocurren fundamentalmente en este aspecto de la enfermedad ya que muchas veces no se establecen con claridad los objetivos del estudio o conducta frente a un enfermo con esta patología. El elemento diagnóstico más útil es sin lugar a dudas la anamnesis cuidadosa, los síntomas pirosis y regurgitación a veces englobados en un término ambiguo como el de «acidez» no siempre son relatados con facilidad por el enfermo. Es difícil que un paciente relacione síntomas respiratorios y reflujo, siendo necesario interrogar por la presencia de estas manifestaciones. Cuando la pirosis es relativamente frecuente y constante es un fuerte indicador de reflujo patológico (28). En estas condiciones resulta innecesario solicitar exámenes confirmatorios de reflujo tanto más que estos exámenes, como veremos más adelante, tienen un valor bastante relativo, aún aquellos muy sofisticados y no están exentos de molestias para el enfermo. En estas circunstancias aquellos pacientes que presentan pirosis y regurgitaciones con relativa baja frecuencia o intensidad, generalmente asociados a transgresiones alimentarias y no acompañados de otros síntomas sugerentes de patología gastroduodenal, la conducta más adecuada es iniciar tratamiento con las medidas que se discutirán más adelante. Si el enfermo no responde al tratamiento o si los síntomas son moderados o severos, es recomendable realizar una endoscopia. Este examen no permite hacer el diagnóstico de reflujo, pero permite estimar el efecto del reflujo sobre la mucosa esofágica. En ausencia de una buena correlación entre intensidad de los síntomas y la gravedad o extensión de las lesiones, el aspecto endoscópico permite establecer criterios de manejo terapéutico y pronóstico con la endoscopia se puede además descartar la presencia de estenosis,

y otras patologías asociadas, como úlcera y gastritis y tomar biopsias.

En qué condiciones sería necesario confirmar la presencia de reflujo patológico?. Estas son más bien limitadas: en aquellos pacientes con manifestaciones respiratorias, síntomas de reflujo dudosos y escaso compromiso de la mucosa o en enfermos con dolor retroesternal no coronario y en quienes se sospeche la presencia de reflujo. Con frecuencia se incluyen en este grupo pacientes enviados por el otorrinolaringólogo por cuadros de laringitis.

El segundo problema que se plantea es la elección del test apropiado para detectar el reflujo patológico: hay acuerdo que el estudio radiológico no tiene utilidad debido a su baja positividad. En los últimos años, los radiólogos han dejado prácticamente de utilizar el test de «sifonaje de agua» el que por el contrario sobrediagnostica reflujo. La cintigrafía esofágica a pesar de su sencillez y su carácter no invasivo, tiene como limitación el breve período de observación (39, 40). Hay consenso que la pH-metría de 24 horas es el método de elección. La evaluación de diferentes parámetros que permiten separar reflujo fisiológico y reflujo patológico son analizados y cuantificados por un computador (41). Sin embargo sus resultados deben ser analizados con precaución. En un estudio realizado por Mattioli y cols. (21) el test fue negativo en 28% de los pacientes con síntomas moderados y grados discretos de esofagitis, sin embargo igual resultado se obtuvo en 8,1% de sujetos con esofagitis severa. Estudios realizados en nuestro medio sugieren extrapolar con cautela parámetros de pH metría de 24 horas establecidos para otros países (42).

## **TRATAMIENTO**

El manejo terapéutico de estos enfermos ha experimentado un notable avance en los últimos años debido en especial a la aparición de nuevos fármacos. La terapia más racional debiera considerar la reducción de las relajaciones transitorias a la que se asocia al reflujo. Algunas líneas de investigación se han orientado hacia este aspecto (43). Sin embargo

el hallazgo de un bloqueador específico de este fenómeno no se ha llevado a cabo.

Algunas acciones terapéuticas consagradas por el tiempo continúan teniendo plena vigencia. Un ejemplo lo constituye la dieta; las recomendaciones básicas son: evitar comidas abundantes con la consiguiente distensión gástrica, este tal vez es el único recurso para reducir las relajaciones transitorias. La disminución de las grasas de la dieta es un factor importante si se considera que se asocian a un vaciamiento gástrico más prolongado y disminuyen la presión del esfínter gastroesofágico. Igualmente recomendable es la supresión de chocolate, bebidas ricas en cafeína y alcohol y evitar una comida tardía en la noche (44). Debe enfatizarse en forma muy estricta la supresión del hábito de fumar. En general hay consenso sobre el efecto negativo del cigarrillo aunque su mecanismo parece ser muy complejo (45). Un elemento importante es que el paciente evite la posición horizontal durante el sueño, una medida cuya utilidad ha sido demostrada en estudios de pH (46). Clásicamente se ha recomendado elevar la cabecera de la cama. Este efecto puede ser obtenido mediante una cuña de espuma plástica que ha sido comercializada en algunos países y que tiene una mayor aceptabilidad de parte del paciente y la persona que ocupa la misma cama (47).

La neutralización o reducción de la secreción ácida representa el elemento terapéutico de mayor importancia. El empleo de antiácidos viene efectuándose desde hace muchos años, tienen un rápido efecto sintomático y son útiles en pacientes con síntomas más bien ocasionales, pero su uso continuado por períodos prolongados y en concentraciones útiles resulta caro, poco aceptable para el enfermo y su efectividad en la corrección del pH esofágico y en la mejoría de la esofagitis es dudosa (46).

El uso de bloqueadores H<sub>2</sub> igual que en la úlcera péptica, ha significado un cambio importante en la terapia de estos pacientes. La ranitidina, ha demostrado su efectividad en la mejoría de los síntomas en 12 a 14 trabajos y una mejoría del aspecto

endoscópico en 9 a 13 estudios comparado con placebo (48-49). La mayoría de los pacientes sintomáticos no presentan erosiones, en ellos el uso de bloqueadores H<sub>2</sub> debiera ser el fármaco de elección en forma inicial. En cambio en el grupo más reducido de pacientes con erosiones las dosis habituales de 150 mg de ranitidina cada 12 horas fueron seguidos de una completa cicatrización de la esofagitis en solo 54% de los pacientes (50). Estos resultados junto con la observación de la práctica diaria hace recomendable utilizar en pacientes con esofagitis erosiva bloqueadores de la bomba H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa (omeprazole, lanzoprazole) cuya inhibición de la secreción del HCl es más intensa y prolongada. Diversos estudios han confirmado la superioridad de este fármaco sobre los bloqueadores H<sub>2</sub> (51).

Observaciones sistemáticas en pacientes con esofagitis erosiva han demostrado la aparición muy frecuente de recidivas. El esquema terapéutico tendiente a reducir el número de recidivas es motivo de estudio y no se ha establecido por completo (52, 53).

La asociación de agentes prokinéticos a los bloqueadores H<sub>2</sub> parece adecuada desde un punto de vista teórico por sus efectos sobre el vaciamiento gástrico y probablemente sobre la motilidad esofágica. Sin embargo, su real utilidad en el tratamiento de la esofagitis por reflujo o las recidivas no ha sido completamente establecida en trabajos comparativos con metodología adecuada (54-58).

Se han efectuado algunos estudios con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica y que se encuentran más bien en una etapa de evaluación. El sucralfato ha sido utilizado en varias series con resultados algo contradictorios, sin embargo su combinación con bloqueadores H<sub>2</sub> no parece mejorar el porcentaje de mejoría de las lesiones (59-61).

Otro fármaco que se ha ensayado en forma muy limitada es el bismuto con resultados aparentemente satisfactorios (62, 63).

Excedería los límites de esta revisión efectuar un

análisis del tratamiento quirúrgico de esta afección, sus diferentes técnicas y sus resultados. Sin embargo es un hecho indiscutible que el número de pacientes enviados por el gastroenterólogo a cirugía ha disminuido notablemente en los últimos años, lo cual es un reflejo de los progresos del tratamiento médico.

La existencia de diferentes técnicas quirúrgicas, cada una con diversas variantes, el escaso conocimiento de los mecanismos mediante los cuales se reduciría el reflujo y la necesidad de un especial entrenamiento en estas técnicas, plantean la necesidad de abordar con especial cautela la indicación operatoria.

## SUMMARY

In this article a vision of clinical and therapeutical aspect are analyzed according to hear gastroenterologist opinion.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ritcher J., Castell D. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann INT Med* 97:93-103, 1982.
2. Teilum D. Reflux esophagitis. *Scand J Gsastroenterol* 17:161-165, 1982.
3. Hogan W., Dodds W. Gastroesophageal reflux disease (Reflux esophagitis). En *Gastrointestinal disease*. Philadelphia, WB Saunders Company 594-619, 1989.
4. Dodds W., Dent J., Hogan W. et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *New Engl J Med* 307:1547-1552, 1982.
5. Dent J., Holloway RH., Toouli J., Dodds W. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 29:1020-1028, 1988.
6. Holloway RH., Hango M., Berger K., McCallum R. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 89:779-784, 1985.
7. Mittal RK., McCallum RW. Characteristic and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 95:593-599, 1988.
8. McCullum R., Berkowitz D., Lemer, E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 80:285-291, 1981.
9. Golman M.S., Rash JR., Witsie DS., Finkel M. Incidence of esophagitis in peptic ulcer disease. *Am J Dig Dis* 12:994-998, 1967.
10. Collen MJ., Johnson DA., Sheridan MJ. Basal acid output and gastric acid by persecretion in gastroesophageal reflux disease. Correlation with ranitidine therapy. *Dig Dis Sci* 39:410-417, 1994.
11. Kapila YV., Dodds WJ., Helm JF., Hogan, WJ. Relationship between swallow rate and salivary flow. *Dig Dis Sci* 29:528-533, 1984.
12. Kendall GPN., Thompson DG., Day SJ., Garvie N. Motor responses of the oesophagus to intraluminal distension in normal subject and patients with oesophageal clearance disorders. *Gut* 28:271-279, 1987.
13. Helm, JF., Dodds WJ., Pelc LR. et al. Effect of esophageal emptying and of saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 310:284-288, 1984.
14. Sonnerberg A., Steinkamp U., Weise A. et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 83:889-895, 1982.
15. Lee Meyers R., Orlando RC. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 103:1174-1178, 1992.

16. Namiot Z., Sarosiek J., Rourk MR., Hetzel DP., McCallum RW. Human esophageal secretion: Mucosal response to luminal acid and pepsin. *Gastroenterology* 106:973-981, 1994.
17. Orlando RC., Bryson JC., Powell DW. Mechanisms of H<sup>+</sup> injuring in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 246:6718-6724, 1984.
18. Lillemoe KD, Johnson LF., Harmon JW. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 85:621-628, 1983.
19. Harmon JW., Johnson LF., Maydonovith CL. Effect of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 26:65-72, 1981.
20. Safaie-Shirazi S., DenBesten L., Zike WL. Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 68:728-733, 1975.
21. Mattioli S., Pilatti V., Spangaro M. et al. Reliability of 24 hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 34:71-78, 1989.
22. Fiorucci S., Santucci L., Chiucchiú S., Morelli A. Gastric acidity and gastroesophageal reflux patterns in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 103:855-861, 1992.
23. Champion G., Richter JE., Vaezi F., Singh S., Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 107:747-754, 1994.
24. Jamieson GG., Durancéau AC. The defense mechanism of the esophagus. *Surg Clin North Am* 63:787-799, 1983.
25. Defilippi C., Morales A, Smok G., Angelo S. Diferencia de potencial esofágico en pacientes con úlcera péptica y gastritis. *Rev Méd Chile* 117:975-978, 1989.
26. Skinner, DB. Syntomatic esophageal reflux. *Am J Dig Dis* 11:771-779, 1966.
27. Smith JL., Opekun AR., Lazkan E., Groham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 96:638-689, 1989.
28. Joelsson B., Johnsson F. Heartburn the acid test. *Gut* 30:1523-1525, 1989.
29. Goldman J., Benner JR. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders in adults. *Lancet* 493-495, 1988.
30. Goldman JM., Bennet, JR. Gastroesophageal reflux and asthma; a common association, but of what clinical importance?. *Gut* 31:1-3, 1990.
31. Bozyski E., Herlihy J., Orlando RC. Barrett's esophagus. *Ann int Med* 97:103-107, 1982.
32. Herlihy Kl., Orlando JC., Bazaymsky KM., CCarney CM., Powell DW. Barrett's esophagus: clinical, endoscopic, histologic, manometric and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology* 86: 436-443, 1984.
33. Katzka DA. Barrett's esophagus: detection and management. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 18:339-357, 1989.
34. Kim SL., Waring P., Spechler SJ. et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 107:945-949, 1994.
35. Kniff JE., Benjamin ST., Worsham GF., Hancock JE., Castell DO. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Scie* 29:194-201, 1984.

36. Ismail-Beige F., Horton PF., Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58:163-168, 1970.
37. Weinstein WM., Bogoch ER., Bowes KH. The normal human mucosa: a histological reappraisal. *Gastroenterology* 68:44-44, 1975.
38. Hameeteman W., Tytgat GMJ., Houthoff, HJ., Van Den Tweel, JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 96:1249-1256, 1989.
39. Jenkins AF., Cowen RJ., Richter JE. Gastroesophageal scintigraphy: Is it a sensitive screening test for gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 7:127-132, 1985.
40. Velasco N., Olea E., González P., Lillo R., Csendes A. Cintigrafía esofágica en la evaluación de trastornos motores del esófago. *Rev Med Chile* 111:654-659, 1983.
41. Johnsson F., Joelsson B., Isberg PE. Ambulatory 24 hours intraoesophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 28:1145-1150, 1987.
42. Dowbley G., Valenzuela YE. Registro de pH continuo intraesofágico (IE) e intragástrico (IG) simultáneo en la evaluación del reflujo gastroesofágico (RGE). *Gastroenteral Latinoamer* 5:38, 1994 (Abstr.).
43. Mittal RK., Holloway R., Dent J. Effect of atropine of the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterology* 109: 1547-1554, 1995.
44. Ogorek CP., Fisher RS. Detection and treatment o gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 18:293-313, 1989.
45. Kahrilas PJ., Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 31:21-25, 1990.
46. Johnson LF., De Meester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanecol, and antacid foam tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Scie* 26:673-680, 1981.
47. Hamilton J., Boisen R., Yamamoto D., Wagner J., Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Scie* 33:518-522, 1988.
48. Colin Jones DH., Histamine H2 receptors antagonists in gastroesophageal reflux. *Gut* 30:1305-1308, 1989.
49. Stanilkowicz-Darvasi R. H2 antagonists in the treatment of reflux esophagitis a critical analysis. *Am J. Gastroenterol* 84:245-248, 1989.
50. Johansson KE., Boeryd B., Hohansson K., Tibbling L. Double-blind crossover study of ranitidine and placebo in gastroesophageal reflux disease. *Scand J. Gastroenterol* 21:769- 778, 1986.
51. Bell NJV., Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 33:118-124, 1992.
52. Hetzel DJ., Dent J., Reed WD. et al. Healing and relapse od severe peptic esophagitis, treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 95:903-912, 1988.
53. Hallerback B., Unge P., Carling L. et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 107:1305-1311, 1994.
54. Harrinton RA., Hamilton CW., Brodgen et al. Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 25:451-494, 1983.

- 
55. Brodgen RN., Carmine AA., Heel RC., Speight TM., Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 24:360-400, 1982.
  56. Valenzuela JE., Defilippi C., Gutierrez. Effect of domperidone on patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 25:761, 1980.
  57. Ceccatelli P., Jonssens, Vantrappen G., Cucchiara S. Cisapride restores the decreased lower esophageal sphincter pressure in reflux patients. *Gut* 29:631-635, 1988.
  58. Cucchiara S., Staiano A., Bocchieri A., Destefano M. et al. Effects of cisapride on the prolonged intraesophageal pH test in infants with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 31:21-25, 1990.
  59. Simon B., Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med* 83 (suppl 3B):43- , 1987.
  60. Williams RM., Orlando RC., Bozyski E. et al. Multicenter trial of sucralfate suspension for the treatment of reflux esophagitis. *Am J Med* 83 (suppl 3B):61-64, 1987.
  61. Schotborgh RH., Hameeteman W., Dekker W. et al. Combination therapy of sucralfate and cimetidine compared with sucralfate monotherapy in patients with peptic reflux esophagitis. *Am J Med* 26 (suppl 6A):77-80, 1989.
  62. Borkent MV., Beker JA. Treatment of ulcerative reflux oesophagitis with colloidal bismuth subcitrate in combination with cimetidine. *Gut* 29:385-389, 1988.
  63. Tay HP., Chaparala RC., Harmon JW. et al. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. *Gut* 31:11-16, 1990.