



Acta Gastroenterológica Latinoamericana

ISSN: 0300-9033

actasage@gmail.com

Sociedad Argentina de Gastroenterología  
Argentina

de Mezerville Cantillo, L; Cabas Sánchez, J; Contreras, F; Castellanos García, L F;  
Dondis C, J E; Galdámez, J; García-Maradiaga, R; Grullón Dickson, F; Jerez González, L  
E; Mayo DiBello, M; Mejía Rivas, M A; Moreno Padilla, P; Ovalle Abreu, P B; Sánchez  
Hernández, M A; Velasco A, S R; Vela, M F; Valdovinos-Díaz, M A; Remes-Troche, J M  
Guía Práctica de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y  
Endoscopía Digestiva (ACCGED) para el manejo de la Enfermedad por Reflujo  
Gastroesofágico (ERGE)

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 44, núm. 2, junio, 2014, pp. 138-153

Sociedad Argentina de Gastroenterología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199331220017>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



# Guía Práctica de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (ACCGED) para el manejo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

L de Mezerville Cantillo,<sup>1</sup> J Cabas Sánchez,<sup>2</sup> F Contreras,<sup>3</sup> L F Castellanos García,<sup>4</sup> J E Dondis C,<sup>5</sup> J Galdámez,<sup>6</sup> R García-Maradiaga,<sup>7</sup> F Grullón Dickson,<sup>8</sup> L E Jerez González,<sup>9</sup> M Mayo DiBello,<sup>10</sup> M A Mejía Rivas,<sup>11</sup> P Moreno Padilla,<sup>12</sup> P B Ovalle Abreu,<sup>13</sup> M A Sánchez Hernández,<sup>14</sup> S R Velasco A,<sup>15</sup> M F Vela,<sup>16</sup> M A Valdovinos-Díaz,<sup>17</sup> J M Remes-Troche<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Presidente de la Asociación Costarricense de Especialistas en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Profesor Postgrado de Gastroenterología de la UCR. Staff de Gastroenterología de la Clínica de Medicina Interna, San José CR.

<sup>2</sup> Hospital La Católica, San José, Costa Rica.

<sup>3</sup> Profesor de Medicina en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, República Dominicana.

<sup>4</sup> Unidad de Gastroenterología, Post-Grado en Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

<sup>5</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Santo Tomás, Panamá.

<sup>6</sup> Servicio de Gastroenterología del Instituto Salvadoreño del Seguro.

<sup>7</sup> Ex-miembro del Departamento de Gastroenterología del Hospital Regional IHSS de San Pedro Sula, Honduras.

<sup>8</sup> Presidenta de la Asociación Centroamérica y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia. Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Luis E Aybar, República Dominicana.

<sup>9</sup> Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

<sup>10</sup> Profesor Adjunto de Medicina interna de la Universidad de Panamá.

<sup>11</sup> Hospital Militar Escuela Dr Alejandro Dávila Bolaños, Hospital Metropolitano Vivian Pellas. Managua, Nicaragua

<sup>12</sup> Hospital Escuela Dr Roberto Calderón, Ministerio de Salud, Nicaragua.

<sup>13</sup> Profesor de Gastroenterología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. República Dominicana.

<sup>14</sup> Jefe de Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Escuela. Tegucigalpa, Honduras.

<sup>15</sup> Gastroclínica, Instituto de Enfermedades Digestivas. San Salvador, El Salvador.

<sup>16</sup> Division of Gastroenterology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, EE.UU.

<sup>17</sup> Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.

<sup>18</sup> Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

*Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:138-153*

## Introducción

La Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (ACCGED) fue concebida en Costa Rica el 1ro de Diciembre de 1961 y fundada el día 6 de diciembre del año 1963 en la ciudad de San Salvador en El Salvador. En la actualidad tiene miembros provenientes de las asociaciones de Gastroenterología y endoscopia de los siguientes países: Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y República Dominicana.

La Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (ACCGED) está

arribando a los 50 años de fundación. Como parte de sus objetivos y proyección a sus miembros, se propone mantener la profesión en el más alto nivel científico, por lo que se propuso generar y difundir guías de tratamiento que permitan el abordaje de enfermedades basadas en la mejor evidencia científica disponible.

Por primera vez, la ACCGED convoco a líderes de opinión de la región y expertos internacionales para la creación de la primera guía práctica. Se decidió que esta fuera sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico, por lo que en este documento se encuentran las recomendaciones al respecto.

## Métodos

En el mes de marzo de 2013, la presidente en turno de la ACCGED, la Dra Fanny Grullón, convocó a los presidentes de las asociaciones afiliadas a las ACCGED para

*Correspondencia:* León de Mezerville Cantillo  
Clínica de Medicina Interna, San José CR.  
Tel.: (506)2223-9395, Cel.: (506)8388-4144  
E-mail: leondemezerville@yahoo.es



que se escogiera a 2 expertos en ERGE por país (14 en total) para la realización de las guías prácticas. Además, se invitaron a 3 asesores externos para su colaboración en la realización y revisión del documento final: el Dr José María Remes Troche (México), Dr Miguel Ángel Valdovinos Díaz (México) y Dr Marcelo Vela (Estados Unidos).

Se decidió por parte del grupo, nombrar a 3 coordinadores generales para la realización y organización de 3 mesas de trabajo que englobaran los temas más importantes de la ERGE: 1) Definición y epidemiología, 2) Diagnóstico, y 3) Tratamiento. Los coordinadores de cada mesa realizaron una amplia revisión de la bibliografía utilizando las siguientes bases de datos: Embase, *Google Academics*, *Lilacs*, *Cochrane* y *Medline*. Los criterios de búsqueda fueron las palabras “enfermedad por reflujo gastroesofágico”, “ERGE”, “Centroamérica”, “*gastroesophageal reflux treatment*”, “GERD” y “GERD *treatment*”. Se realizó también una búsqueda cruzando los temas con el nombre de cada país integrante de la región. Se utilizó el período

enero de 2000 a diciembre de 2011, aunque no se limitó a esos años cuando se encontraba un artículo multicitado. Se dio preferencia a los consensos, guías, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Posterior a dicha revisión, los participantes fueron asignados a una de las mesas y cada coordinador de mesa envió los artículos disponibles a los participantes. También, el coordinador elaboró una serie de enunciados que abordaran los principales aspectos del tema en particular que les fue asignado y se los envió por vía electrónica a los participantes de cada mesa para que se revisaran, y en caso de ser apropiado, se estableciera el grado de recomendación y el nivel de evidencia (Mesas de diagnóstico y tratamiento). Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas (Tabla 1 y Tabla 2), se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (*Centre for Evidence-Based Medicine*).

**Tabla 1.** Niveles de evidencia de acuerdo con el Centro de medicina Basada en la Evidencia de Oxford (*Centre for Evidence-Based Medicine*).

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizados con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*).
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**).
2c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i> (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(\*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(\*\*) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(\*\*\*) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(\*\*\*\*) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/sin seguimiento completo y suficiente prolongado. estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(\*\*\*\*\*) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.



**Tabla 2.** Grados de recomendación de acuerdo con el Centro de medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine).

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios nivel 1.
B	Estudios nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Modificado de la información en línea provista por el Centro de medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Oxford's University Centre for Evidence-Based Medicine) en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

En agosto de 2013, en la ciudad de San José de Costa Rica, los participantes de las 3 mesas de trabajo se reunieron durante 3 días para hacer una revisión crítica y presentación de los resultados obtenidos en cada una. Finalmente, las recomendaciones obtenidas de esa reunión fueron grabadas y revisadas mediante la ayuda de la empresa *EDU-Pharma SA*, oficina independiente de educación continua basada en Costa Rica, quien entregó un documento por escrito a los 3 coordinadores de las mesas. En los meses de septiembre y octubre, se escribió un documento resumiendo todas las recomendaciones, el cual fue enviado y revisado por todos los participantes por vía electrónica. Posteriormente la versión final se envió en el mes de diciembre a 2 revisores internacionales externos (MAV y MV), quienes hicieron las recomendaciones finales al documento.

La reunión del consenso se llevó a cabo mediante el patrocinio del *Laboratorio Novartis Centroamérica*, sin embargo, el laboratorio no participó en la elaboración ni discusión de las recomendaciones emitidas. Este consenso, además, cuenta con el aval de la ACCGED.

## Resultados

Para la realización de las recomendaciones se revisaron un total de 150 referencias bibliográficas, de las cuales cabe destacar que solo 5 fueron referencias de artículos originales provenientes de algún país de la región.

## I. Definición y epidemiología de la ERGE en Centroamérica

### 1.1. Definición

La ERGE se define como la presencia de síntomas y/o lesiones esofágicas o extraesofágicas, asociadas al retorno del contenido gástrico y/o gastroduodenal, a través de la

unión esofagagástrica, con síntomas 1 ó 2 veces por semana, lo suficientemente molestos como para alterar la calidad de vida del paciente.<sup>1-3</sup>

### 1.2. Definición de las variedades fenotípicas de la ERGE (basada en la endoscopia convencional)

1. *Enfermedad por reflujo erosiva*: Alteración en la continuidad de la mucosa esofágica vista por endoscopia convencional, según la clasificación de Los Ángeles (Tabla 3).<sup>4, 5</sup>

### 2. *Enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE)*:

Presencia de síntomas típicos de reflujo, en ausencia de daño a la mucosa esofágica en endoscopia convencional.<sup>6</sup> La variante ERNE es la más frecuente<sup>7</sup> y se clasifica, a su vez en:

- ERNE con exposición anormal al ácido*: Endoscopia normal, exposición esofágica al ácido anormal en pH-metría (pH) de 24 horas, independiente del resultado de índice de síntomas.
- Esófago hipersensible*: Endoscopia normal, exposición esofágica al ácido normal, con índice de síntomas positivos en pH-metría (pH) de 24 horas.

Ésta puede clasificarse a su vez en:

- Esófago hipersensible a ácido*: Endoscopia convencional normal, exposición esofágica al ácido normal y asociación de síntomas positivos asociados a reflujo ácido en monitoreo de pH-impedancia de 24 horas.
- Esófago hipersensible a reflujo no ácido*: Endoscopia convencional normal, exposición esofágica al ácido normal y síntomas positivos asociados a reflujo no ácido en monitoreo de pH-impedancia de 24 horas.<sup>8</sup>

**Tabla 3.** Clasificación de Los Ángeles de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Grado	Definición
A	Una o más lesiones de la mucosa, inferiores a 5 mm, que no se extiende entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.
B	Una o más lesiones de la mucosa, superiores a 5 mm, que no se extiende entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.
C	Una o más lesiones de la mucosa que se continúan entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa, pero los cuales se limitan a menos del 75% de la circunferencia.
D	Una o más lesiones de la mucosa, que se limitan al menos al 75% de la circunferencia.



Aunque generalmente la asociación es predominantemente para un tipo de reflujo (ácido o no ácido), algunos pacientes estudiados bajo supresión de ácido con IBP muestran síntomas relacionados a reflujo mixto, es decir que reportan síntomas asociados a reflujo tanto ácido como no ácido.

Es importante destacar que el término “esófago hipersensible” ya no se utiliza en los nuevos criterios de Roma III y se considera parte de la ERGE.

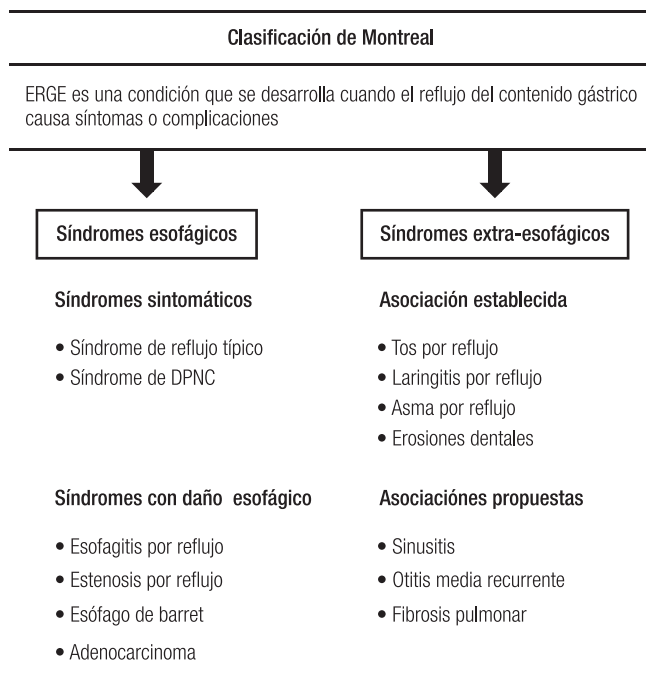
El término “*pirosis funcional*” antiguamente se usaba para aquellos pacientes con pirosis, endoscopia normal, exposición esofágica al ácido normal, con asociación de síntomas negativos para cualquier tipo de reflujo en monitoreo de pH-impedancia de 24 horas y se consideraba parte del espectro de la ERGE. Actualmente, estos pacientes se consideran que no tienen ERGE, es un trastorno puramente funcional y los síntomas son ocasionados por otros mecanismos.

3. *Esófago de Barrett*: Metaplasia intestinal especializada en biopsias de mucosa esofágica<sup>9</sup>

## 2.1 Síntomas

La presentación clásica de la ERGE está dada por la pirosis y la regurgitación, siendo estas dos definitivas para el diagnóstico.<sup>1</sup> Aunque la exactitud diagnóstica de

**Figura 1.** Clasificación de la ERGE según sus manifestaciones, basada en el consenso de Montreal.



Modificado de: Vakil N, et al. Am J gastroenterol 2006; 101:1900-20

los síntomas típicos de la ERGE es controversial, se establece que la prevalencia puede variar entre el 75-98% para pirosis y 48-91% para regurgitación.<sup>10-12</sup> El reflujo gastroesofágico nocturno es una manifestación grave de la enfermedad, que se asocia a síntomas atípicos y a complicaciones tales como estenosis, esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma.<sup>13</sup> Asimismo, el reflujo nocturno se define como síntomas de ERGE que impactan en la calidad y en la duración del sueño. Se reporta que su prevalencia es de 78% y algunos estudios sugieren que se presenta generalmente en las primeras dos horas luego de acostarse.<sup>14</sup> El consenso de Montreal (Figura 1) incorpora investigaciones que muestran que en muchos pacientes las manifestaciones son sintomáticas, sin evidencia de daño de la mucosa esofágica o extraesofágica. Toma en cuenta también a los pacientes que tienen complicaciones de la ERGE, sin manifestar síntomas típicos, y reconoce, finalmente, el potencial de complicaciones extraesofágicas, basadas en la fuerza de asociación-causalidad.<sup>2</sup>

## 2.2 Síntomas típicos (esofágicos) de la ERGE

*Pirosis*: Es la sensación de quemazón (acidez, ardor o agura) retroesternal que sube desde el epigastrio hacia la faringe.<sup>10, 15, 16</sup>

*Regurgitación*: Es el retorno involuntario y sin esfuerzo del contenido gástrico hacia la boca.<sup>3</sup>

Otros síntomas asociados con la ERGE. Los síntomas típicos de la ERGE pueden acompañarse de disfagia, dolor torácico no cardíaco, odinofagia, náuseas, hipo, salivación excesiva, globo faríngeo. No se consideran síntomas de reflujo: dolor epigástrico, distensión abdominal, eructos, pérdida de peso.

## 2.3 Síntomas atípicos (extra-esofágicos) de la ERGE

Los síntomas atípicos usualmente tienen origen multifactorial y el reflujo puede ser un factor agravante.<sup>12</sup> Se ha visto en algunos estudios que pacientes asmáticos con síntomas nocturnos de reflujo, son los que presentan mejor respuesta al tratamiento con IBP.<sup>17</sup> La probabilidad de que las manifestaciones laríngeas o broncopulmonares sean por reflujo, en ausencia de síntomas típicos, es muy baja.<sup>18, 19</sup> Entre los síntomas atípicos (extra-esofágicos) descritos, encontramos:

- Tos crónica.
- Erosiones dentales.
- Laringitis y faringitis.
- Ronquera.
- Sinusitis crónica.
- Asma.
- Sibilancias, disnea, estridor y apnea.



3. Prevalencia

Diferentes estudios han analizado la prevalencia de algunos de los síntomas típicos de ERGE, dentro de los cuales una revisión de estudios publicados de síntomas del tracto digestivo superior en población general, encontró que la prevalencia varía entre un 10 y un 48% para la pirosis, entre 9 y 45% para la regurgitación, y entre 21 y 59% para ambos. Sin embargo, el estudio internacional DIGEST estimó que la prevalencia de síntomas de ERGE es un 7,7%, y que del conjunto de síntomas digestivos, la pirosis es el más frecuente (13,5%), mientras que la regurgitación representa un porcentaje también importante (10,2%).<sup>20, 21</sup>

A escala latinoamericana, se cuenta con escasa literatura sobre la prevalencia de la ERGE. Una revisión sistemática reciente, realizada por la Dra Salis, evaluó los estudios disponibles de prevalencia e identificó 8 estudios en total, siendo uno de Argentina, 5 de Brasil y 2 de México. La prevalencia fue de 11,9% a <sup>31</sup>, 3%, siendo así igual o mayor a la obtenida en los países occidentales y mayor que en los asiáticos.<sup>22</sup> Otras revisiones latinoamericanas muestran una prevalencia de 52,8% en Chile<sup>23</sup> y de 25-35% en México.<sup>24</sup> Específicamente, en relación con la prevalencia de la esofagitis en Latinoamérica (Argentina,<sup>25</sup> Brasil<sup>26</sup> y Perú<sup>27</sup>), es de 12,8- 47%. La variabilidad en los datos de prevalencia podría estar dada por la falta de estandarización de las escalas de diagnóstico usadas en cada región.

En el único estudio disponible en la región, Bujanda y col evaluaron a 174 pacientes que acudieron a un servicio de gastroenterología en Guatemala<sup>28</sup> y encontraron que el 7% de estos sujetos tenían síntomas de ERGE. Ante la ausencia de más datos de prevalencia en el área de Centroamérica y el Caribe, el grupo de expertos recomienda la realización de estudios al respecto.

4. Factores de riesgo

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para la ERGE; los más frecuentemente asociados con ERGE erosiva y esófago de Barret son: *sexo masculino, obesidad, hernia hiatal, tabaquismo, medicamentos, edad avanzada, ansiedad / depresión e historia familiar de reflujo*.<sup>29</sup> Al respecto, es pertinente hacer las siguientes consideraciones:

- No hay influencia de género en la prevalencia de reflujo; sin embargo, en el estudio PROGERD se observó que el sexo masculino es un factor de riesgo para la variedad erosiva del reflujo.<sup>30</sup>
- La obesidad y la presencia de hernia hiatal son los hallazgos dominantes en los pacientes con síntomas de reflujo y esofagitis en estudios de todo el mundo.<sup>31, 32</sup>

- Entre los factores de estilos de vida, el tabaquismo tiene la asociación positiva más consistente con reflujo.<sup>29,33</sup>
- Entre los medicamentos, los AINES y la aspirina se asocian con síntomas de ERGE, ulceración y estenosis esofágica.<sup>33</sup>
- La tasa de sobreposición de reflujo y el síndrome del intestino irritable en la comunidad es mayor de lo que se esperaría por el azar.<sup>34</sup>
- Los estudios en familias y gemelos indican un riesgo familiar de reflujo. La interrelación entre los riesgos ambientales comunes y genéticos no se comprende completamente, aunque un escrutinio reciente del genoma en pacientes con ERGE implica mutaciones en la regulación del gen de la colágeno tipo 3 en el desarrollo de hernia hiatal en los hombres y el reflujo en ambos sexos.<sup>35</sup>
- Existe controversia entre la relación de la dieta y el estilo de vida como desencadenantes de la ER.<sup>21, 36</sup> Sin embargo, el consumo de alimentos refluogénicos (café, alcohol, grasa, chocolate, bebidas carbonatadas) y acostarse inmediatamente después de la comida o cena son factores frecuentemente informados como inductores de síntomas de ERGE.
- Hay un grupo heterogéneo de medicamentos que pueden provocar reflujo, pues producen disminución de la presión del esfínter esofágico inferior (Tabla 4).

Tabla 4. Fármacos que pueden desencadenar reflujo gastroesofágico.

Medicamentos	Hormonas	Agentes neutrales
Antagonistas del calcio Diazepam Alprazolán	Progesteronas Secretina Contraceptivos orales	Antagonistas alfa adrenérgicos Antagonistas beta adrenérgicos Anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos y otros)
Teofilina Morfina Barbitúricos Dopamina Nitratos Alendronato		

Modificado de: Weinberg DS, 199622. y Ontario Programe for optimal therapeutic, 2000.

- La relación entre el *Helicobacter pylori* (*H pylori*) y la ERGE es contradictoria. La prevalencia de infección por *H pylori* en pacientes con ERGE en algunos estudios es igual que en la población control y en otros es inferior.<sup>16, 37</sup> Los resultados de los estudios que analizan la aparición de ERGE tras la erradicación de *H pylori* tampoco son concordantes. El debate actual radica en si *H pylori* confiere protección frente a la ERGE, o si realmente se trata de dos entidades totalmente independientes.<sup>38, 39</sup>



ERGE y embarazo: Se estima que la pirosis ocurre en un 30-50% de las embarazadas con una incidencia cercana al 80% en algunas poblaciones. Generalmente, la pirosis se resuelve después del parto; sin embargo, algunas veces representa una exacerbación de un reflujo gastroesofágico preexistente. Aunque los síntomas pueden ser severos, la esofagitis es infrecuente.<sup>40</sup>

## II. Diagnóstico

El diagnóstico clínico basado en síntomas se ha evaluado en diferentes estudios. De esta forma, si la prevalencia de la ERGE alcanza un 25%, un paciente con síntomas clínicos tendrá una probabilidad de un 30-40%<sup>41</sup> de tener la enfermedad. Se ha estudiado esta posibilidad de acuerdo con los diferentes síntomas: pirosis,<sup>10, 42</sup> reflujo o regurgitación<sup>10, 42, 43</sup> o mediante la utilización de un cuestionario<sup>44</sup> o escala de puntuación.<sup>45</sup> Todas las pruebas diagnósticas tienen serias limitaciones, siendo principalmente en los pacientes con síntomas atípicos.

## 1. Diagnóstico clínico

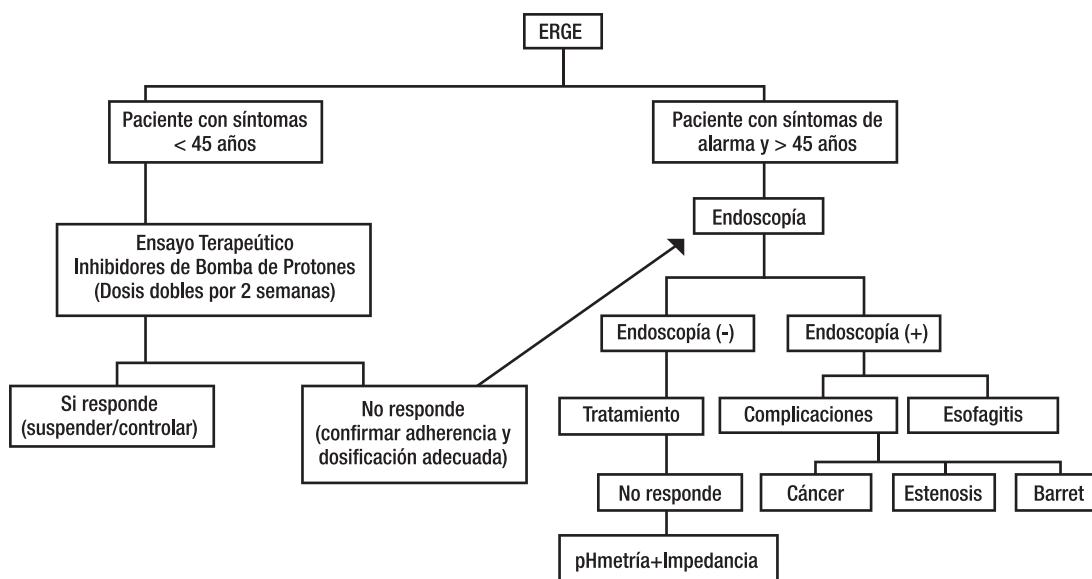
En el diagnóstico clínico es importante una definición clara de los síntomas, sobre todo porque existe gran variedad de criterios entre médicos y pacientes en relación con estos términos.

Ante la presencia de síntomas típicos en pacientes jóvenes y con ausencia de datos de alarma, el diagnóstico de ERGE es altamente probable (*nivel de evidencia 2, recomendación B*).<sup>10, 41, 45-47</sup>

Los síntomas atípicos sugieren el diagnóstico de ERGE cuando están asociados con pirosis y regurgitación. Rara vez ocurren en ausencia de síntomas típicos y usualmente son multifactoriales. El diagnóstico de laringitis por reflujo puede ser equívoco cuando solo se basa en hallazgos poco sensibles y específicos de la nasolaringoscopia (por ejemplo, eritema o edema de mucosa interaritenoides).<sup>2, 45-47</sup>

Los pacientes que presentan síntomas de alarma en contexto de sospecha de ERGE,<sup>48, 49</sup> ameritan una evaluación más extensa (Figura 2). Entre los síntomas de alarma, podemos mencionar: pérdida de peso involuntaria, disfagia, anemia, sangrado digestivo alto, vómitos recurrentes.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto.



## 2. Cuestionarios de síntomas

Constituyen una herramienta útil en atención primaria, son útiles por la facilidad de implementación y sus resultados, con limitaciones ayudan al diagnóstico y seguimiento del tratamiento en los pacientes (*nivel de evidencia*

2A, recomendación B). Los dos más importantes son:

- *Carlsson-Dent* (versión español): Considerando su sensibilidad (89%), especificidad (23%), VPP (valor predictivo positivo) (55%) y VPN (valor predictivo negativo) (61%); es una prueba que también tiene sus



limitaciones. Puntaje mayor o igual a 4. A mayor puntaje, mayor correlación con la gravedad de la esofagitis.<sup>44,50</sup>

• *GERD-Q*: Sensibilidad 66%, especificidad 64%, valor predictivo positivo 92, valor predictivo negativo 22%.<sup>51</sup> El punto de corte mayor a ocho es el que se ha asociado con el diagnóstico de RE.<sup>52</sup>

### 3. Ensayo terapéutico con inhibidor de la bomba de protones (IBP)

El uso de IBP a dosis regular dos veces por día durante dos semanas es considerado positivo si hay una mejoría sintomática del 50% o más (*nivel de evidencia 2A, recomendación B*). Es importante aclarar que el ensayo terapéutico es útil en pacientes con síntomas típicos como pirosis y dolor torácico, pero su uso es limitado por lo que no se recomienda en pacientes con regurgitaciones o síntomas atípicos como tos o asma. Se recomienda evaluar la mejoría de forma objetiva mediante la utilización de cuestionarios. Existe heterogeneidad respecto a la prueba de IBP en la literatura en cuanto a dosis, duración selección del IBP. Su uso debe estar limitado a pacientes menores de 45 años con síntomas típicos y sin síntomas de alarma.<sup>53</sup>

Un ensayo terapéutico positivo en presencia de dolor torácico no cardiogénico, tiene una sensibilidad del 80% para diagnóstico de la ERGE.<sup>54</sup> En la información documentada en estudios de fase III, con una prevalencia de ERGE del 25%, utilizando la medición del pH esofágico de 24 h, el pH como modelo o guía permite documentar que la sensibilidad del ensayo terapéutico es de 78% y la especificidad es de 54%.<sup>41, 53, 55-58</sup> Al comparar el ensayo con IBP y la endoscopia como patrón de referencia, la sensibilidad y especificidad se parecen mucho (71% y 41%, respectivamente).<sup>41, 58-63</sup>

Sin embargo, el ensayo con IBP positivo no es suficiente para el diagnóstico de la ERGE con certeza porque puede ser indicador de enfermedad péptica, un esófago hipersensible o proporcionar un efecto placebo.

La reproducibilidad de la información en relación con el ensayo terapéutico con IBP puede comprometerse con el uso de medicamentos que no reúnan las características de bioequivalencia.

### 4. Endoscopia

Las indicaciones para la realización de endoscopia de forma rutinaria en los pacientes con ERGE se mencionan en la Tabla 5.<sup>41, 48</sup> Los datos disponibles de diferentes estudios, en donde se evalúa la utilidad de la endoscopia comparada con la pHmetría (considerándola como estándar de oro), muestran que la sensibilidad es baja

(47-87%) y la especificidad (77-96%) un poco mayor. La endoscopia es útil para diagnosticar lesiones de la mucosa, pero no es específica para el diagnóstico de ERGE (*nivel de evidencia tipo 2c, recomendación B*). Si usamos la endoscopia para el diagnóstico de ERGE, el 40% de los pacientes con ERGE no sería diagnosticado.

El uso de nuevas tecnologías (NBI, FICE, etc), permite una mejor visualización y detectar lesiones no diagnosticadas con endoscopios convencionales. Sin embargo, no existe evidencia para recomendar su uso de forma rutinaria.

El objetivo de la endoscopia es identificar las complicaciones de la ERGE (Figura 2).

**Tabla 5.** Indicaciones para realización de estudio endoscópico en la ERGE.

- 
- Pacientes mayores de 45 años.
  - Pacientes menores de 45 años con síntomas típicos que fallaron a la prueba terapéutica.
  - Pacientes con historia de ERGE de más de 5 años.
  - Pacientes con síntomas de alarma:
    - \* pérdida de peso involuntaria.
    - \* disfagia.
    - \* odinofagia.
    - \* anemia.
    - \* sangrado gastrointestinal alto.
  - Riesgo de esófago de Barrett:
    - \* hombre.
    - \* obeso.
    - \* fumador.
    - \* con síntomas de más de 5 años.
- 

### 5. Histología

En varios estudios se determina que la histología tiene una sensibilidad relativamente alta (78-100%), pero una especificidad muy variable (17-82%).<sup>41, 59, 64-68</sup> No se recomienda la toma de biopsias rutinarias en pacientes con ERGE (*evidencia tipo 2 c, recomendación B*).

Así pues, el investigar la histología del epitelio escamoso del esófago distal no tiene valor en el diagnóstico de ERGE. La biopsia esofágica está indicada cuando exista sospecha de Barrett, neoplasias, infecciones y sospecha de esofagitis eosinofílica. Se debe evitar tomar biopsias en tejido inflamado. No hay necesidad de tomar biopsia para *H pylori*<sup>1</sup> (*nivel de evidencia tipo 4, recomendación grado D*).

El esófago de Barrett es la presencia de tejido columnar especializado con metaplasia intestinal en el esófago.<sup>69</sup> Es un diagnóstico histológico y no endoscópico; se debe tratar la inflamación antes de la toma de biopsia ya que la presencia de inflamación hace difícil el diagnóstico de displasia. En el caso de las esofagitis clase A y B de la clasificación de Los Ángeles, se debe esperar a que disminuya



la inflamación por 8 semanas, y en el caso de las C y D, son 12 semanas previo a la biopsia (*nivel de evidencia tipo 4, recomendación grado D*).

## 6. Radiología de contraste

La radiología de contraste no es una prueba diagnóstica para ERGE, pero sí tiene indicaciones en aquellos pacientes con disfagia, después de cirugía antirreflujo, con recurrencia de síntomas y hernia gigante diagnosticada por endoscopia<sup>1</sup> (*evidencia 2c, recomendación B*). En dos estudios se encontró que la probabilidad de diagnosticar adecuadamente ERGE fue de menos del 10 %.<sup>70, 71</sup>

## 7. pHmetría

La pHmetría está considerada como la prueba más objetiva porque cuantifica la exposición de ácido al esófago. Se considera una prueba positiva si el tiempo de exposición del esófago al ácido es mayor de > 4,2% durante un período de al menos 24 horas.

Existen varios tipos de pHmetrías. La pHmetría de catéter, de forma convencional, mide 24 horas de forma continua el pH intraesofágico. El muestreo del pH esofágico lo realizan cada 4 ó 5 segundos. Por el hecho de tener el catéter, hasta un 65% de los pacientes reportan menos actividad física y resulta un estudio incómodo para el paciente.

El sistema de pHmetría inalámbrica (cápsula Bravo) está compuesto por una cápsula, la cual tiene un sensor de pH y que se fija al esófago mediante un dispositivo introducido por vía oral o nasal que permite la succión y clipaje de la mucosa en el interior de la cápsula. Envía la información por telemetría; sensa cada 6 segundos y al ser inalámbrica permite más actividad física y mayor precisión del perfil de exposición ácida; es más tolerable y puede medir 24, 48, 96 horas. Dentro de sus limitantes está que es más costoso, usualmente requiere hacer una endoscopia antes de poner la cápsula y en ocasiones se desprende de forma prematura.<sup>72</sup> Las recomendaciones para realizar estudios de pHmetría y sus niveles de evidencia se muestran a continuación:

### 7.1 Recomendaciones de la pHmetría<sup>73, 74</sup>

- Documentar exposición anormal de ácido en pacientes con endoscopías negativas (*nivel de evidencia 3b, Recomendación C*).
- Evaluación de síntomas persistentes después de cirugía antirreflujo (*nivel de evidencia 3b, recomendación C*).
- Documentar control adecuado de ácido (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

- Pacientes con síntomas atípicos y endoscopia negativa, sin respuesta a dosis doble de IBP. En estos pacientes es preferible descontinuar IBP antes de hacer el estudio; si la pHmetría es normal, se descarta la ERGE y se recomienda una búsqueda de otras etiologías (ORL, alergia, etc) (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

*Nota: Respecto a los paciente con síntomas típicos y falla a los IBPs (en este caso se recomienda que el estudio se haga en terapia), la mayoría de los estudios de pH-metría son negativos, y por lo tanto, se considera que pH-metría bajo supresión del ácido es de poco alcance diagnóstico; en este caso es preferible realizar pH-impedancia.*

Los índices de asociación de síntomas [SI (*symptom index*), SSI (*sensitive symptom index*), y SAP (*symptomatic association probability*)] están recomendados para interpretar la asociación de síntomas con episodios de reflujo, pero su utilidad no asegura respuesta al tratamiento médico ni quirúrgico. La medición del pH en esófago proximal o hipofaringe y en el estómago no se recomienda de forma (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

## 8. Medición del reflujo duodenogastroesofágico

También conocido como “reflujo biliar” o “alcalino”. Este tipo de reflujo incluye reflujo de sales biliares, enzimas pancreáticas y bicarbonato. Estudios han documentado que el reflujo combinado (gástrico y duodenogástrico) es el patrón más común en pacientes con ERGE.<sup>75</sup> En pacientes con ERNE, el 50% tiene un reflujo combinado, un 79% en pacientes con ERGE erosivo y un 95% en pacientes con esófago de Barrett.<sup>76</sup>

Antiguamente se consideraba que el reflujo duodenogástrico existía cuando se documentaban episodios de reflujo con pH por arriba de 7, pero esto no es exacto y es mucho más precisa la medición directa de la bilis (Bilitec) para hacer la documentación del reflujo duodeno-gástrico.<sup>75, 79-82</sup> Recientemente se ha demostrado que el RDGE tiene poca importancia como factor de refractariedad de la ERGE al tratamiento con IBP, y es por eso que la medición del RDGE mediante Bilitec 2000 está en desuso.

## 9. Medición de la impedancia intraluminal multi-canal y pH esofágicos de 24 h (IIM-pH)

Esta técnica permite identificar las características físicas y químicas del reflujo. Detecta los episodios de reflujo gaseosos, líquidos y mixtos; ácidos y no ácidos. Clasifica los episodios en ácido (pH < 4), ácido leve (pH 4-7) y alcalino leve (pH 7), donde el valor normal es de 73 episodios al



día; dentro de ella 2/3 son ácidos, en posición supina.<sup>73</sup>

La utilidad clínica de la IIM-pH radica en la identificación del reflujo no ácido como causa de refractariedad al tratamiento con IBP. La interpretación de la impedancia está basada en correlación de síntomas SI, SSI, SAP y la implicación terapéutica de impedancia anormal no está probada en estudios de alta calidad.<sup>73</sup>

### 10. Manometría

La manometría no es una prueba para diagnosticar ERGE. La manometría está indicada para localizar el esfínter esofágico inferior, con el propósito de colocar el catéter de pHmetría, investigar la motilidad esofágica antes de la cirugía antirreflujo (*nivel de evidencia 2c, recomendación B*) y descartar trastornos de motilidad como acalasia (*nivel de evidencia 4, recomendación D*). La manometría de alta resolución permite una mejor evaluación de la barrera antirreflujo y de la función esofágica que la manometría convencional.<sup>86, 87</sup>

## III. Tratamiento

Los pacientes candidatos a recibir tratamiento por ERGE son aquellos que tienen síntomas típicos que afectan su calidad de vida o desarrollan complicaciones<sup>88, 89</sup> (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).

El tratamiento de la ERGE debe individualizarse y dependerá de la variante de la enfermedad y de la intensidad de los síntomas. En la ERGE con síntomas típicos, sin lesiones erosivas demostradas endoscópicamente, el objetivo será el control de los síntomas. En la ERGE erosiva el objetivo será la cicatrización de las erosiones y evitar el desarrollo de complicaciones. En los pacientes con esófago de Barrett el objetivo será el evitar la progresión a displasia y adenocarcinoma y el control de los síntomas. En los pacientes con síntomas atípicos atribuidos a ERGE (tos, asma, laringitis, etc) el objetivo será establecer si el reflujo es causa de los síntomas (esto incluye la investigación de otras etiologías), el control de los síntomas y evitar el desarrollo de complicaciones.

### 1. Recomendaciones higiénico-dietéticas

A todos los pacientes se les debe recomendar modificaciones en el estilo de vida, como bajar de peso (*nivel de evidencia 3B, recomendación B*), dejar de fumar (*nivel de evidencia 4, recomendación C*) y disminuir el consumo de alcohol (*nivel de evidencia 4, recomendación C*), ya que éstos pueden incrementar los síntomas de ERGE, pero son insuficientes como tratamiento único.<sup>90</sup>

En general, en la región centroamericana y del Caribe, la dieta habitual es un factor de riesgo *per se* para desa-

rollar reflujo, pues existen muchos alimentos que se han asociado al desarrollo de síntomas de ERGE. Sin embargo, no hay evidencia que demuestre este hecho (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

Respecto a la dieta, si la comida condimentada, las frutas cítricas, los alimentos con alto contenido en grasas, los productos con cafeína (chocolate, café, té) y las bebidas carbonatadas, le producen al paciente síntomas, éste se puede beneficiar al evitar su consumo. No obstante, la evidencia no es suficiente para recomendar esta medida de forma generalizada (*nivel de evidencia 4, recomendación C*). Esto debe individualizarse.

Se recomienda esperar de 2 a 3 horas entre la ingesta de alimentación y acostarse.

Si el paciente tiene síntomas de ERGE nocturno o regurgitaciones, el estar en la posición de decúbito lateral izquierdo y la elevación de la cabecera, puede ser útil. Por ejemplo, esto se puede lograr mediante la colocación de bloques, ladrillos o adoquines con una altura de 15-20 cm en las patas de la cabecera. La elevación mediante almohadas no es suficiente (*nivel de evidencia 3B, recomendación B*).

### 2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico se debe ofrecer a todos los pacientes con síntomas de ERGE (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).<sup>88, 89</sup> Los medicamentos utilizados en el manejo de la ERGE son los antiácidos, alginatos, sucralfato, bloqueadores de los receptores de histamina H2 (BRH2), los procinéticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP) e inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter (baclofeno).<sup>91, 92</sup>

#### 2.1 Antiácidos y alginatos

Los antiácidos y alginatos se recomiendan en pacientes que presentan síntomas típicos esporádicos, leves o intermitentes, en pacientes con síntomas posprandiales y en aquellos bajo tratamiento supresor ácido, con síntomas parcialmente controlados, que presentan una crisis. Controlan los síntomas de la ERGE, pero no contribuyen a la cicatrización de las erosiones ni evitan el desarrollo de complicaciones. No deben ser usados como tratamiento único con la finalidad de cicatrizar las lesiones<sup>93-95</sup> (*nivel de evidencia 2, recomendación B*).

#### 2.2 Sucralfato

No existe evidencia para recomendar el sucralfato en el manejo de la ERGE (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).<sup>1</sup>



### 2.3 Bloqueadores de los receptores H2 (BRH2)

Los BRH2 controlan los síntomas de ERGE e inducen la cicatrización de las lesiones erosivas; son mejores que los antiácidos, pero no son superiores que los IBP (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).<sup>96</sup> En los pacientes con esofagitis C y D (grave), no se deben utilizar los BRH2 (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).<sup>97, 98</sup>

En los casos de ERGE, con síntomas típicos y esporádicos, se pueden usar los BRH2, pero por períodos cortos, ya que después de 7 días se produce tolerancia al medicamento<sup>99</sup> (*nivel de evidencia 3B, recomendación B*).

Existe evidencia que sugiere que los BRH2 pueden utilizarse en combinación con los IBP para el control de la acidez nocturna, así como de los síntomas y episodios de reflujo durante el sueño<sup>100</sup> (*nivel de evidencia 3B, recomendación B*).

La fuga ácida nocturna (FAN) se define como la presencia de pH intragástrico <4 durante el período de la noche, por lo menos 60 minutos continuos en pacientes que toman un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Hace algunos años se atribuía que los pacientes con FAN se podían beneficiar de la adición de un BRH2, sin embargo, en la actualidad la eficacia de la combinación IBP con BRH2 a largo plazo no debe utilizarse por el efecto de tolerancia a los BRH2.

Los BRH2 se encuentran indicados en la ERGE en el contexto de efectos secundarios o hipersensibilidad a los inhibidores de bomba de protones. De utilizarse, la dosis recomendada es la equivalente a 300 mg de ranitidina. Las dosis superiores a ésta no tienen evidencia de ser más eficaces<sup>101</sup> (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

### 2.4 Procinéticos

Existe controversia en cuanto a su indicación. No se deben utilizar como tratamiento único. Su empleo debe realizarse en combinación con IBP en pacientes seleccionados en donde se sospeche la presencia de alteraciones en el vaciamiento gástrico (sobre posición con dispepsia) (*nivel de evidencia 3B, recomendación A*).<sup>89, 102, 103</sup>

### 2.5 Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones son el tratamiento de elección para el manejo de la ERGE en todas sus formas clínicas<sup>89</sup> (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).

La terapia con inhibidores de bomba de protones se ha relacionado con tasas superiores de curación y menores tasas de recurrencia, comparado con los BRH2 y placebo en pacientes con esofagitis erosiva.<sup>93</sup> El promedio de curación global, independiente de la duración o dosis

del medicamento, es mayor con los IBP (84% ± 11%) vs BRH2 (52% ± 17%), sucralfato (39% ± 22%), o placebo (28% ± 16%). Los IBP evidencian significativamente una tasa más acelerada de curación (12% / semana) vs BRH2 (6% / semana) y placebo (3% / semana). Los IBP ofrecen un alivio sintomático de la pirosis (11,5% / semana) vs BRH2 (6,4% / semana).<sup>104</sup> Los inhibidores de bombas de protones se encuentran asociados a una tasa mayor de alivio sintomático en pacientes con esofagitis erosiva (aproximadamente 70 a 80%), en comparación con pacientes con esofagitis no erosiva (donde el alivio sintomático se encuentra entre el 50 y el 60%).<sup>105, 106</sup>

En la actualidad, la dosis estándar por cada inhibidor de bomba de protones es: para omeprazol y rabeprazol, de 20 mg/día; lansoprazol, de 30 mg/día; y pantoprazol y esomeprazol, de 40 mg/día<sup>107, 108</sup> (véase Tabla 6). Aunque todos ellos son eficaces, los estudios muestran tasas variables en el control del pH intragástrico y en la respuesta sintomática. La decisión de elegir un IBP debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerancia, calidad de vida, farmacogenómica y costo-efectividad<sup>1</sup> (*nivel de evidencia 5, recomendación D*). En la práctica clínica, la efectividad es similar con todos los IBP siempre y cuando exista adherencia al tratamiento y bioequivalencia del fármaco (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).<sup>109</sup>

Es importante instruir a los pacientes y tomarlo 30 minutos antes de los alimentos para mejorar su eficacia.<sup>110</sup>

#### 2.5.1 Tratamiento de la ERGE sintomática no erosiva

En general, en los casos de ERGE sintomática sin erosiones, el tratamiento con dosis estándar produce alivio de síntomas en las primeras 72 horas. En estos casos, de forma inicial se recomienda un tratamiento durante 4 semanas. En caso de lograr control sintomático, se suspende el medicamento y se reinicia a demanda en caso de recaída<sup>88</sup> (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*). La terapia a demanda consiste en que el sujeto tome el IBP a la dosis que le controló los síntomas previamente, durante un período de tiempo que va desde la recurrencia de los síntomas hasta la desaparición de éstos.

#### 2.5.2 Tratamiento de la ERGE sintomática erosiva

En los casos de ERGE erosiva, el tratamiento durante 8 semanas con IBP produce remisión de los síntomas > 60% y curación endoscópica en más del 80% de los casos.<sup>111, 112</sup> La dosis depende de la severidad de las lesiones<sup>88, 89</sup> (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).

En esofagitis A y B, de acuerdo con la clasificación de Los Ángeles, se recomienda dosis estándar durante 8



**Tabla 6.** Tipos de dosis utilizadas con inhibidores de bomba de protones en la ERGE.

Tipo de Dosis	Dosis	Posología
<b>Dosis estándar</b>	Uso de inhibidor de bomba de protones a la siguiente dosis:  * Omeprazol y Rabeprazol: 20 mg/día * Lanzoprazol: 30 mg/día * Pantoprazol y Esomeprazol, de 40 mg/día * Dexalanzoprazole: 60 mg/día	ERGE sintomática no erosiva por 4 semanas.  ERGE sintomática erosiva A y B por 8 semanas.  ERGE sintomática erosiva C y D por 12 semanas.
<b>Dosis doble</b>	La dosis estándar administrada en dos tiempos por día, 30 minutos antes del desayuno y antes de la cena.	Los pacientes sin respuesta a la IBPs que usaron la dosis estándar.
<b>Dosis altas</b>	Doble dosis estándar en dos tiempos por día, 30 minutos antes del desayuno y antes de la cena.	No hay evidencia en ninguna patología.
<b>Dosis dividida o "Split dose"</b>	Doble dosis estándar administrada de forma dividida (mitad antes del desayuno y mitad antes de la cena).	

Siglas. IBPs, inhibidores de bomba de protones.

semanas. En los grados C y D, de la misma clasificación, se recomiendan dosis estándar del IBP por 12 semanas<sup>113</sup> (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*). Un esquema alternativo es también la utilización de esquemas a doble dosis por períodos de 8 semanas. En caso de lograr control sintomático, en esofagitis A y B, se suspende el medicamento y se reinicia a demanda en caso de recaída (*nivel de evidencia 5, recomendación D*). En los casos C y D, se recomienda la valoración endoscópica al finalizar este período, siempre y cuando esté accesible (*nivel de evidencia 5, recomendación D*). En los casos C y D, debe individualizarse el manejo crónico ante la ausencia de evidencia

### 2.5.3 Tratamiento de la ERGE con síntomas atípicos

En los casos de ERGE con manifestaciones atípicas (extra-esofágicos), el tratamiento debe ser más prolongado. La evidencia sugiere que se prescriba doble dosis (véase Tabla 1) por períodos de hasta 3 a 6 meses. De no existir mejoría a los 3 meses, lo más probable es que los síntomas sean secundarios a otra causa y ameriten replantear el diagnóstico<sup>112</sup> (*nivel de evidencia 3A, recomendación B*).

### 2.5.4 Tratamiento de pacientes sin respuesta a los IBP

En ERGE sintomática que luego de dos semanas de tratamiento estándar no mejora, se debe considerar lo siguiente: pobre adherencia, inadecuada administración, metabolismo incompleto del medicamento, calidad del

producto, vaciamiento gástrico retardado, reflujo no ácido y diagnóstico inadecuado (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

Al descartarse las causas anteriores de falta de respuesta, se deben administrar IBPs a doble dosis (véase Tabla 1). En caso de respuesta, se debe mantener el tratamiento por 4 semanas en ERNE y 8 semanas en ERGE erosiva. Al final del período de tratamiento, debe reducirse la dosis del medicamento a la mínima efectiva para controlar los síntomas (*nivel de evidencia 3B, recomendación B*).

En ciertos casos, el paciente que continúa con síntomas a las 2 semanas de inicio de tratamiento, puede beneficiarse del cambio del inhibidor de bomba de protones (*nivel de evidencia 4, grado C*).<sup>114-116</sup>

Si el paciente no responde a la doble dosis durante 4 semanas, se considera que tiene ERGE refractario y debe ser estudiado al menos con endoscopia (si no se ha realizado previamente) y con IIM-pH para descartar reflujo no ácido como causa de refractariedad (*nivel de evidencia 5, recomendación D*). No hay evidencia que recomiende la utilización a dosis altas de IBPs (véase Tabla 1), pues no han demostrado mayor beneficio que las dosis dobles cuando éstas son necesarias (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

### 2.5.5. Tratamiento de pirosis funcional

Ante la ausencia de evidencia de que el ácido es la causa de los síntomas, no se recomienda el uso de IBP. Estos pacientes son candidatos a recibir fármacos que mejoren



la sensibilidad visceral (antidepresivos, neuromoduladores) (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

### 2.5.6. Seguridad de los IBP

En general, se consideran medicamentos seguros y sus efectos adversos son raros; no obstante, podemos encontrar náusea, diarrea, dolor de cabeza, insomnio y anafilaxia.<sup>117</sup> Sin embargo, la principal preocupación acerca de su uso es la seguridad a largo plazo. Su asociación con osteoporosis, aparición de tumores carcinoides,<sup>118-120</sup> interacción con medicamentos (clopidogrel,<sup>121</sup> ketoconazol, estatinas, y otros –véase Tabla 4–), gastropatía atrófica asociada a infección por *H pylori*<sup>122, 123</sup> es controversial.<sup>124</sup> El uso crónico de IBPs se considera un factor de riesgo para sobrecolonización bacteriana e infección por *Clostridium difficile*.<sup>125</sup>

Los inhibidores de bomba de protones se clasifican como clase B en el embarazo, excepto el omeprazol (clase C).<sup>126, 127</sup>

### 2.6. Inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

Dentro de las nuevas opciones farmacológicas, se describe que fármacos como el baclofeno y el lesogaberan son drogas que han demostrado que disminuyen los episodios de reflujo no ácido en pacientes con falla a IBP. Sin embargo, por el momento no se recomienda su uso de forma rutinaria y se recomienda esperar evidencia más sólida para recomendar su uso.

### 3. Tratamiento quirúrgico

Los pacientes que se benefician de la intervención quirúrgica son:<sup>36</sup>

- ERGE erosiva sintomática en pacientes jóvenes con adecuada respuesta al uso de IBP (*nivel de evidencia 2A, recomendación B*).
- Evidencia de hernia hiatal grande (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).
- Pacientes que desean suspender el tratamiento por costo o que no desean tomar medicamentos (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).
- Pacientes con intolerancia a tratamiento médico (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).

A los pacientes con ERGE no erosiva no se recomienda el tratamiento quirúrgico (*nivel de evidencia 3B, recomendación C*).<sup>111, 128, 129</sup>

Es importante, antes de someterse a cirugía, estudiar, de manera completa y adecuada, a cada paciente para asegurarnos de que sus síntomas estén relacionados con

ERGE y obtener un mayor grado de satisfacción por parte de éste. Esto se logra mediante estudio endoscópico, esofagograma, pHmetría ambulatoria e impedancia esofágica dependiendo de cada caso. La adecuada evaluación pre-quirúrgica ha demostrado ser fundamental siempre y cuando las pruebas estén disponibles (*nivel de evidencia 5, recomendación D*).<sup>141</sup>

La funduplicatura laparoscópica tipo Nissen es el procedimiento más apropiado y debe realizarse por cirujanos con experiencia en esta técnica (*nivel de evidencia 1A, recomendación A*).<sup>130</sup> Es importante mencionar que aunque la morbi-mortalidad es baja no deja de ser un procedimiento quirúrgico y existen riesgos inherentes al procedimiento y la anestesia. También es importante mencionar que hasta un 30% de los pacientes pueden desarrollar disfagia, “gas-bloat syndrome”, y diarrea.<sup>131</sup>

No existe ninguna evidencia que apoye el uso de tratamiento endoscópico.<sup>110, 132, 133</sup>

### Conflicto de Intereses

El Dr José María Remes Troche ha sido investigador, consultor y conferencista de: *Takeda, Novartis, Astrazeneca, BMS y Janssen*. La Dra Mariel Mejía ha sido conferencista y consultora de: *Roche, Novartis y Janssen*. El Dr Leonel Castellanos ha sido conferencista y consultor de: *Roemmers Centro América, Astrazeneca y Novartis Guatemala*. El Dr Jorge Galdámez ha sido conferencista de: *Laboratorio Roemmers*. El Dr Marcos Sánchez ha sido conferencista y consultor de: *Novartis, Astrazeneca y Roemmers*. El Dr José Dondis ha sido consultor de: *Laboratorio Ferrer*. El Dr Luis Jerez ha sido conferencista de: *Astrazeneca Guatemala, Asofarma y Roemmers Guatemala*. El Dr León De Mezerville ha sido conferencista de: *Astrazeneca, Novartis, Roche, Janssen y Menarini*. El resto de participantes no ha declarado ningún conflicto de intereses.

Esta guía de manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico fue posible gracias al patrocinio sin restricciones de la empresa *Novartis* y el apoyo científico de *EDU-Pharma*. Ninguna de las opiniones incluidas en este documento fue influenciada por ninguna de las dos empresas.

### Referencias

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American J Gastroenterol* 2013;108:308-328; quiz 329.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920; quiz 1943.



3. Huerta-Iga FM, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Carmona-Sánchez RI. The Mexican consensus on gastroesophageal reflux disease. Part 1. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:193-213.
4. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
5. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
6. Wong WM, Wong BC. Definition and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19 (suppl 3):S26-S32.
7. El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78 (suppl 1):6-10.
8. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. Nerd: An umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-380.
9. Uscanga-Domínguez J, Tamayo-de la Cuesta JL. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of Barrett's esophagus. Definition, pathophysiology and risk. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:112-114.
10. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-208.
11. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122-3125.
12. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Europe: Clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:149-154.
13. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1078-1082.
14. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:372-378; quiz 367.
15. Prasad M, Rentz AM, Revicki DA. The impact of treatment for gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life: A literature review. *Pharmaco Economics* 2003;21:769-790.
16. Dent J, Brun J, Tendrick A, Fennerty M, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P, Lauritsen K, Reynolds J, Shaw M and Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval workshop report. *Gut* 1999;44 (suppl 2):S1-S16.
17. Digestive disease week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. May 14-19, 2005, Chicago, Illinois, USA. Abstracts. *Gastroenterology* 2005;128:A1-A821.
18. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-983.
19. Ferreras F, Reynoso G, Mejía M. Incidencia de enfermedad laringofaríngea crónica asociada a reflujo gastroesofágico en el hospital Dr. Salvador B. Gautier. *Rev Med Dom* 2006;65:161-164.
20. Salazar Quirós M. Criterios técnicos y recomendaciones basadas en evidencia para la construcción de guías de práctica clínica. Tratamiento del reflujo gastroesofágico en el primer y segundo nivel de atención. 2005.
21. OPS-OMS IGdSSFdCMelUdSCdGCCdSSFI-CC. Guía de reflujo gastroesofágico. 2010.
22. Salis G. Systematic review: epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:60-69.
23. Manterola L, Vial G M. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta. *Rev Chil Cir* 2005;57:476-482.
24. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Robles-Díaz G, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico city. *Dig Dis* 2006;24:342-347.
25. Locke GR 3<sup>rd</sup>, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
26. Castelo Vega JM, Olivera Hermoza R, Paucar Sotomayor H, Flores Aldea JC. Gastroesophageal reflux: Clinical, endoscopic characteristics and associated risk factors. *Rev Gastroenterol Peru* 2003;23:41-48.
27. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodríguez T, Eisig JN, Barbuti RC, Chinzon D, Quigley EM. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:785-790.
28. Bujanda L, Gutiérrez-Stampa MA, Caballeros CH, et al. Trastornos gastrointestinales en Guatemala y su relación con infecciones parasitarias. *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:179-182.
29. Chou PH, Lin CC, Lin CH, Tsai CJ, Cheng C, Chuo YP, Chan CH, Lan TH. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in major depressive disorder: A population-based study. *Psychosomatics* 2014;55:156-162.
30. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Lind T. Risk factors for erosive esophagitis: A multivariate analysis based on the progerd study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-1656.
31. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307-2312.
32. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
33. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux - A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:169-174.
34. Jung HK, Halder S, McNally M, Locke GR 3<sup>rd</sup>, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: Prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:453-461.
35. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1343-1350.
36. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
37. Vigneri S, Termini R, Savarino V, Pace F. Review article: is *helicobacter pylori* status relevant in the management of GORD? *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 (suppl 3):31-42.



38. Malfertheiner P, Gerards C. Helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease: Coincidence or association? Bailliere's best practice & research. Clin Gastroenterol 2000;14:731-741.
39. Hernández Garcés HR, Moutary I, Almirall P. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con infección por Helicobacter pylori. Rev Panam Infectol 2009;11:7-14.
40. Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:749-757.
41. Cohen H, Moraes-Filho JP, Cafferata ML, Tomasso G, Salis G, Gonzalez O, Valenzuela J, Sharma P, Malfertheiner P, Armstrong D, Lundell L, Corti R, Sakai P, Ceconello I, Latin-American GORD Consensus Group. An evidence-based, Latin-American consensus on gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:349-368.
42. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1987;22:714-718.
43. Morrical SW, Lee J, Cox MM. Continuous association of escherichia coli single-stranded DNA binding protein with stable complexes of reca protein and single-stranded DNA. Biochemistry 1986;25:1482-1494.
44. Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, Fendrick AM, Jones R, Dent J, Bytzer P. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001;96:52-57.
45. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998;33:1023-1029.
46. Kitapcioglu G, Mandiracioglu A, Bor S. Psychometric and methodological characteristics of a culturally adjusted gastroesophageal reflux disease questionnaire. Dis Esophagus 2004;17:228-234.
47. Gomez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruiz JC, Pelaez-Luna M, Schmulson MJ, Valdovinos Diaz MA. Diagnostic usefulness of the Carlsson-dent questionnaire in gastroesophageal reflux disease (GERD). Rev Gastroenterol Mex 2004;69:16-23.
48. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012;157:808-816.
49. Standards of Practice Committee, Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, Baron TH, Adler DG, Anderson MA, Dominitz JA, Gan SI, Harrison ME 3<sup>rd</sup>, Ikenberry SO, Qureshi WA, Rajan E, Shen B, Zuckerman MJ, Fanelli RD, Van Guilder T. Role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointest Endosc 2007;66:219-224.
50. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakili N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GERDQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:1030-1038.
51. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GERDQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:564-572.
52. Bai Y, Du Y, Zou D, Jin Z, Zhan X, Li ZS, Yang Y, Liu Y, Zhang S, Qian J, Zhou L, Hao J, Chen D, Fang D, Fan D, Yu X, Sha W, Nie Y, Zhang X, Xu H, Lv N, Jiang B, Zou X, Fang J, Fan J, Li Y, Chen W, Wang B, Zou Y, Li Y, Sun M, Chen Q, Chen M, Zhao X, Chinese GerdQ Research Group. Gastroesophageal reflux disease questionnaire (GERDQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:626-631.
53. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med 1999;159:2161-2168.
54. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. Am J Gastroenterol 2005;100:1226-1232.
55. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:59-66.
56. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2000;18:20-26.
57. Juul-Hansen P, Rydning A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. Scand J Gastroenterol 2001;36:806-810.
58. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, Schriver M, Dieleman LA, Meuwissen SG. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1997;92:1997-2000.
59. Brummer RJ, Schoenmakers EA, Kemerink GJ, Heidendal GA, Sanders DG, Stockbrugger RW. The effect of a single rectal dose of cisapride on delayed gastric emptying. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:781-785.
60. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:765-773.
61. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinkel P, Bemklev T, Berstad A. Heartburn treatment in primary care: Randomised, double blind study for 8 weeks. BMJ 1999;319:550-553.
62. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998;33:15-20.
63. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. Scand J Gastroenterol 1997;32:965-973.
64. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Gut 1996;39:151-154.
65. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, Chrysos E, Demonakou M, Nikolopoulos N, Vassilakis JS. Differences in manometry and 24-h ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1993;88:1893-1899.
66. Narayani RI, Burton MP, Young GS. Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. Dis Esophagus 2003;16:187-192.
67. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. Dig Dis Sci 2000;45:217-224.
68. Funch-Jensen P, Kock K, Christensen LA, Fallingborg J, Kjaergaard JJ, Andersen SP, Teglbjaer PS. Microscopic appearance of the esophageal mucosa in a consecutive series of patients submitted to upper endoscopy. Correlation with gastroesophageal reflux symptoms and macroscopic findings. Scand J Gastroenterol 1986;21:65-69.



69. Clemons NJ, Koh SY, Phillips WA. Advances in understanding the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Discov Med* 2014;17:7-14.
70. Richter JE. Cost-effectiveness of testing for gastroesophageal reflux disease: what do patients, physicians, and health insurers want? *Am J Med* 1999;107:288-289.
71. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:621-626.
72. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-749.
73. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-685.
74. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: Effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1532-1538.
75. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1997;40:182-187.
76. Netzer P, Gut A, Brundler R, Gaia C, Halter F, Inauen W. Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1375-1384.
77. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterology* 2004;99:981-988.
78. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the gaba(b) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-1402.
79. Singh S, Bradley LA, Richter JE. Determinants of oesophageal alkaline pH environment in controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1993;34:309-316.
80. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, Castagnoli A, Passeri A, Boscherini S. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993;38:1297-1306.
81. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-1907.
82. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;111:1192-1199.
83. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, Cestari R, Savarino V. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.
84. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-1402.
85. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudroux P, Artigue F, Chaput U, Mion F, Caillol F, Verin E, Bommelaer G, Ducroël P, Galmiche JP, Sifrim D. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011-1021.
86. Anido Escobar VM, Martínez López R, Brizuela Quintanilla R, García Menocal J, García Jordá E, Díaz Drake Z. Estudio por manometría esofágica de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, en Cuba. *GEN* 2011; 65:177-182.
87. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:197-205.
88. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003244.
89. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, h2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002095.
90. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-971.
91. Xu XH, Yang ZM, Chen Q, Yu L, Liang SW, Lv HJ, Qiu ZM. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J Gastroenterol* 2013;19:4386-4392.
92. Wang YK, Hsu WH, Wang SS, Lu CY, Kuo FC, Su YC, Yang SF, Chen CY, Wiu DC, Kuo CH. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:983653.
93. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:669-690.
94. Mandel KG, Deggi BP, Brodie DA, Jeykobi GI. Alginate-raft preparations in the treatment of acid reflux and heartburn (literature review). *Eksp Klin Gastroenterol* 2008;4:64-77.
95. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviskon(r) vs. Omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. A direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:18.
96. Earnest D, Robinson M, Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Jaffe P, Silver MT, Kleoudis CS, Murdock RH. Managing heartburn at the 'base' of the GERD 'iceberg': effervescent ranitidine 150 mg b.d. provides faster and better heartburn relief than antacids. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:911-918.
97. Tytgat GN. Review article: Treatment of mild and severe cases of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 (suppl 4):73-78.
98. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Hollingworth R, Hunt RH, Kahrilas PJ, Mayrand S, Moayyedi P, Paterson WG, Sadowski D, van Zanten SJ, Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15-35.
99. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of h2ra therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-632.
100. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a h2 receptor antagonist to ppi improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:676-679.
101. Tougas G, Armstrong D. Efficacy of h2 receptor antagonists in the treatment of gastroesophageal reflux disease and its symptoms. *Can J Gastroenterol* 1997;11 (suppl B):51B-54B.



102. Champion MC. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997;11 (suppl B):55B-65B.
103. Snape WJ, Jr. Clinical considerations in Gerd (gastroesophageal reflux disease) therapy: focus on cisapride. *Am J Manag Care* 1997;3:766-771.
104. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
105. Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre investigational group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:25-31.
106. Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, Coenegrachts JL. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:523-529.
107. Gawron AJ, Pandolfino JE, Miskevics S, Lavela SL. Proton pump inhibitor prescriptions and subsequent use in us veterans diagnosed with gastroesophageal reflux disease. *J General Intern Med* 2013;28:930-937.
108. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, Beaulieu N, Lu M. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1869-1878.
109. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Diseases Esophagus* 2012;25:107-113.
110. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
111. Wetscher GJ, Glaser K, Gadenstaetter M, Profanter C, Hinder RA. The effect of medical therapy and antireflux surgery on dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease without esophageal stricture. *Am J Surg* 1999;177:189-192.
112. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004823.
113. Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The Am J Gastroenterol* 2001;96:2849-2857.
114. Lu M, Malladi V, Agha A, Abudayyeh S, Han C, Siepmann N, Graham DY. Failures in a proton pump inhibitor therapeutic substitution program: lessons learned. *Dig Dis Sci* 2007;52:2813-2820.
115. Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncomPASS-a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2341-2346.
116. Zhou Q, Yan XF, Pan WS, Zeng S. Is the required therapeutic effect always achieved by racemic switch of proton-pump inhibitors? *World J Gastroenterol* 2008;14:2617-2619.
117. Moayyedi P, Delaney B, Forman D. Gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Evid* 2005:567-581.
118. Eslami L, Nasser-Moghadam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med* 2013;16:449-458.
119. Iyidir OT, Cimen AR, Degertekin CK, Toruner FB, Cakir N, Arslan M. A high chromogranin A: is it always a tumor? *Turk J Gastroenterol* 2013;24:186-187.
120. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sordal O, Marvik R, Waldum HL. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:644-649.
121. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi K, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:357-364.
122. Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1195-1205.
123. Xinias I, Maris T, Mavroudi A, Panteliadis C, Vandenplas Y. Helicobacter pylori infection has no impact on manometric and pH-metric findings in adolescents and young adults with gastroesophageal reflux and antral gastritis: eradication results to no significant clinical improvement. *Pediatr Rep* 2013;5:e3.
124. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-2330.
125. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, Khan AR, Al Tannir M, Erwin PJ, Ibrahim T, Allehibi A, Baddour LM, Sutton AJ. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2012;7:e50836.
126. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs* 2012;72:171-179.
127. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (ppis) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1541-1545; quiz 1540, 1546.
128. Kamolz T, Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic nissen fundoplication in patients with nonerosive reflux disease. Long-term quality-of-life assessment and surgical outcome. *Surg Endosc* 2005;19:494-500.
129. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003243.
130. Santos P, Mendoza JC. Tratamiento quirúrgico en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes del instituto hondureño de seguridad social. (1° de enero del 2005 al 31 de junio del 2007) *Rev Med Post Grados Medicina – UNAH* 2008;11:8-9.
131. Rosemurgy AS, Donn N, Paul H, Luberic K, Ross SB. Gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 2011;91:1015-1029.
132. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-2100.
133. Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA institute medical position statement on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2006;131:1313-1314.