



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I

F. Huerta-Iga<sup>a,\*</sup>, J.L. Tamayo-de la Cuesta<sup>b</sup>, A. Noble-Lugo<sup>c</sup>, J.M. Remes-Troche<sup>d</sup>,  
M.A. Valdovinos-Díaz<sup>e</sup>, R.I. Carmona-Sánchez<sup>f</sup> y  
el Grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico 2011<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coah, México

<sup>b</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastelum", Culiacán, Sin, México

<sup>c</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Español México, México D.F., México

<sup>d</sup> Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver, México

<sup>e</sup> Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

<sup>f</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Centro Médico del Potosí, San Luis Potosí, SLP, México

Recibido el 8 de mayo de 2012; aceptado el 7 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERGE; Diagnóstico en ERGE; Tratamiento médico de ERGE

### Resumen

**Introducción:** Los cambios, avances y descubrimientos en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) hacen necesario actualizar el Consenso Mexicano realizado en 2002.

**Objetivo:** Realizar un nuevo Consenso Mexicano de la ERGE.

**Métodos:** Los coordinadores generales del proyecto seleccionaron a 6 expertos en la ERGE, quienes realizaron una amplia revisión bibliográfica para elaborar enunciados referentes a los aspectos principales de la ERGE. Estos se sometieron a la consideración de especialistas dedicados al estudio de esta enfermedad. Mediante el método Delphi modificado y 3 rondas de voto reiterativo anónimo por parte de todos los participantes, se llegó a la aprobación definitiva. Se utilizó una escala de 6 puntos: A- totalmente de acuerdo, B-de acuerdo con reservas menores, C-de acuerdo con reservas mayores, D-en desacuerdo con reservas mayores, E-en desacuerdo con reservas menores o F-totalmente en desacuerdo. Se consideró que se llegaba a consenso cuando el acuerdo (A, B ó C), por parte de los participantes era de 67,00% o mayor.

\* Autor para correspondencia. Hospital Ángeles Torreón, Paseo del tecnológico 909-210C, Torreón, Coah, México.

Correo electrónico: [fhuertaiga@prodigy.net.mx](mailto:fhuertaiga@prodigy.net.mx) (F. Huerta-Iga).

<sup>1</sup> Participantes por mesa de trabajo: Mesa 1. Definición y manifestaciones clínicas de la ERGE en adultos: J. M. Remes-Troche, A. T. Abreu-y Abreu, L. Uscanga-Domínguez, E. Suárez-Morán, M. A. González-Martínez; Mesa 2. Epidemiología y fisiopatología de la ERGE en adulto: A. Noble-Lugo, J. R. Nogueira-de Rojas, F. Esquivel-Ayanegui, A. López-Colombo; Mesa 3. Diagnóstico de la ERGE en adultos: M. Á. Valdovinos-Díaz, R. Bernal-Reyes, W. Kettenhofen-Enríquez, M. E. Icaza-Chávez, O. Gómez-Escudero, J. C. Soto-Pérez; Mesa 4. Tratamiento médico de la ERGE en adultos: R. Carmona-Sánchez, R. Raña-Garibay, J. Pérez-Manauta, O. Teramoto-Matsubara, S. Sobrino-Cossío.

**Resultados:** Al finalizar todas las rondas de votación, se obtuvieron 160 enunciados en los cuales hubo consenso. La mayor parte de ellos obtuvieron votaciones cercanas al 90,00% de acuerdo. **Conclusión:** El Consenso Mexicano de la ERGE 2011 es una herramienta de consulta actualizada, práctica y que ofrece la opinión de los expertos mexicanos respecto a los nuevos conocimientos globales de este padecimiento. Permite además la homogeneidad en criterios diagnósticos y terapéuticos en beneficio de nuestros pacientes.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease; GERD; GERD diagnosis; GERD treatment

## The Mexican consensus on gastroesophageal reflux disease. Part I

### Abstract

**Background:** The changes, advances, and new discoveries regarding different aspects of gastroesophageal reflux disease (GERD) have made it necessary to update the Mexican Consensus published in 2002.

**Aims:** To elaborate a new Mexican Consensus on GERD.

**Methods:** The general project coordinators selected six GERD experts to carry out an extensive review of the literature for the purpose of elaborating statements on the principal aspects of GERD. These were then placed under the consideration of specialists in the study of this disease. Definitive approval by all participants was reached using the modified Delphi method with three rounds of anonymous and iterative voting. The following scale was employed: A- in complete agreement; B- in agreement, but with minor concerns; C- in agreement, but with major concerns; D- in disagreement, but with major concerns; E- in disagreement, but with minor concerns; or F- in complete disagreement. Consensus was declared when 67.00% or more of the participants concurred on a category of agreement (A, B, or C).

**Results:** A consensus was reached on 160 of the statements upon completion of the voting rounds, with 90.00% concurrence for the majority of them.

**Conclusions:** The 2011 Mexican Consensus on Gastroesophageal Disease is a practical and up-to-date consultation tool, providing the opinion of Mexican experts on all the new information available about this disease. It allows there to be homogeneity in diagnostic and therapeutic criteria, all of which serves to benefit our patients.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

## Introducción

El objetivo del Consenso Mexicano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) fue el actualizar el Consenso Mexicano de ERGE realizado en el año 2002, de acuerdo con las nuevas evidencias científicas mundiales.

## Métodos

Los coordinadores generales seleccionaron a 6 expertos en la ERGE como coordinadores para cada una de las mesas de trabajo (definición y manifestaciones clínicas de la ERGE en adultos, epidemiología y fisiopatología de la ERGE en adultos, diagnóstico de la ERGE en adultos, tratamiento médico de la ERGE en adultos, tratamiento endoscópico y quirúrgico de la ERGE en adultos). Los coordinadores de cada mesa realizaron una amplia revisión de la bibliografía utilizando las siguientes bases de datos: *Embase*, *Cochrane* y *Medline*. Los criterios de búsqueda fueron las palabras "gastroesophageal reflux disease", "GERD" y "GERD treatment". 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, cada coordinador de mesa elaboró una serie de enunciados que abordan los principales aspectos del tema en particular que les fue asignado.

Los coordinadores generales enviaron los enunciados propuestos por los coordinadores de cada una de las mesas para una primera votación anónima por vía electrónica, en la cual participaron todos los miembros del panel del Grupo de estudio de ERGE 2011, con la finalidad de que emitieran su voto para cada uno de los enunciados propuestos votando como "de acuerdo" o "en desacuerdo" con el enunciado. Para sustentar el resultado de la votación y apoyar el texto de cada enunciado se incluyeron 130 artículos más uno solicitado por los editores en la primera revisión. En caso de desacuerdo, se les solicitó a los participantes que anotaran un comentario en el cual establecieran el motivo por el que estuvieron en desacuerdo con el enunciado. Los resultados de esta primera votación fueron contabilizados, analizados y enviados a cada uno de los coordinadores, junto con los comentarios enviados por los participantes. En caso de acuerdo  $\geq 75,00\%$  se determinó que el enunciado podía quedar sin cambios para la siguiente ronda de votación. Los enunciados que obtuvieron  $\geq 75,00\%$  de desacuerdo, se eliminaron del Consenso. En los casos de los enunciados que

obtuvieron menos de 75,00% de acuerdo o desacuerdo, se solicitó al coordinador de cada mesa que replanteara su enunciado tomando en cuenta los comentarios emitidos por los participantes y enviara la bibliografía que sustentara el enunciado propuesto. Esta bibliografía fue compartida con todos los participantes.

Para la segunda votación anónima por vía electrónica, se incluyeron los enunciados que obtuvieron más de 75,00% de acuerdo en la primera votación, así como los enunciados corregidos de acuerdo con los comentarios emitidos en la primera votación. La metodología en esta segunda votación fue exactamente la misma que en la primera votación.

Al recibir la retroalimentación de la segunda votación anónima, los coordinadores elaboraron un documento final por cada mesa, en el cual cada uno de los enunciados se sustentó con apoyo bibliográfico y el documento se presentó a todo el grupo de trabajo para realizar una votación final que se llevó a cabo de manera presencial, pero manteniendo el anonimato utilizando sistemas electrónicos de votación. Para esta última fase, los gastroenterólogos especialistas en adultos votaron los enunciados de las mesas uno a 5, mientras que los gastroenterólogos especialistas en pediatría votaron los enunciados de la mesa 6. En esta votación final, los votos se emitieron de acuerdo con la siguiente escala de 6 puntos: *A*-totalmente de acuerdo, *B*-de acuerdo con reservas menores, *C*-de acuerdo con reservas mayores, *D*-en desacuerdo con reservas mayores, *E*-en desacuerdo con reservas menores, o *F*-totalmente en desacuerdo. Se consideró que hubo consenso cuando hubo acuerdo (*A*, *B* o *C*) por parte del 67,00% o más de los participantes.

La elaboración de este Consenso Mexicano de la ERGE contó con el patrocinio de Laboratorio Astra-Zeneca y contó con el aval de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

## Resultados

Para facilitar la consulta del documento se tomó la decisión de dividir el consenso en 3 partes dirigidas al interés probable de cada lector: gastroenterología clínica, gastroenterología quirúrgica y gastropediatría. La primera parte comprende desde la definición, epidemiología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento médico. La segunda parte comprende el tratamiento endoscópico y quirúrgico y la tercera parte la revisión de la ERGE en pediatría. En cuanto a los adultos se discutieron en la votación final un total de 92 enunciados, siendo aceptados 85 de ellos (92,40%) en forma total o con reservas menores o mayores. Los porcentajes obtenidos para cada enunciado se especifican en el cuerpo del artículo. En cuanto a pediatría se discutieron en la votación final un total de 68 enunciados, siendo aceptados 61 (89,70%) con los mismos parámetros comentados previamente. Por cuestiones editoriales el contenido del presente consenso ha sido dividido en 2 partes.

## Definición y manifestaciones clínicas de la ERGE en adultos

**1. La ERGE se define como el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de la unión gastroesofágica, que causa síntomas y/o daño estructural**

**afectando el bienestar y la calidad de vida de los individuos que la padecen.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Se llegó al consenso de esta definición para la ERGE con base en que se consideran los factores etiológicos (ascenso de contenido gástrico o gastroduodenal) responsables de los síntomas, pero además se consideran las alteraciones estructurales (esofagitis, estenosis, Barrett, etc.) y su afección en calidad de vida<sup>1-3</sup>. Recientemente, se ha considerado que la afección sobre la calidad de vida debe ser un componente esencial para considerarse en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad<sup>4</sup>.

**2. Se considera que los síntomas de la ERGE afectan el bienestar del individuo cuando se presentan frecuentemente, su intensidad es moderada a grave e interfieren con sus actividades cotidianas.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El grupo del consenso consideró que es difícil poner un umbral para definir afección sobre el estado de salud, sin embargo propusimos este enunciado considerando la evidencia sobre interferencia en calidad de vida y desempeño diario que se ha obtenido de los estudios donde se usaron cuestionarios validados específicos para estos fines<sup>1,4-6</sup>. Por ejemplo, al menos 2 estudios<sup>5,6</sup> han demostrado que la presencia de síntomas frecuentes 2 o más veces por semana, independientemente de que los síntomas fueran leves o severos) se asoció con una disminución significativa en la calidad de vida.

**3. La ERGE es una entidad heterogénea con diferentes formas de presentación clínica.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

En los últimos años con el advenimiento tecnológico de estudios como la endoscopia de magnificación y la impedancia intraluminal multicanal con pH-metría (IIM-pH), así como el entendimiento de la sintomatología de la ERGE, esta enfermedad ha dejado de ser una entidad monosintomática. Así pues, el grupo de trabajo consideró que un buen ejemplo de esta heterogeneidad lo representa la clasificación de Montreal<sup>1</sup>, en donde se conoce que puede haber una enfermedad con síntomas típicos, con lesión estructural, con síntomas extra esofágicos con asociaciones probables o establecidas).

**4. Los síntomas típicos de la ERGE son la pirosis y la regurgitación.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Aunque la evidencia sobre la exactitud diagnóstica de los síntomas en la ERGE es controversial, de forma consistente se establece que la prevalencia de pirosis y regurgitaciones en sujetos con ERGE estudiados con endoscopia y/o pH-metría puede variar entre 75,00%-98,00% y 48,00%-91,00%, respectivamente<sup>7-10</sup>.

**5. Pirosis se define como la sensación de ardor retro esternal y regurgitación se define como el retorno sin esfuerzo del contenido duodenogastroesofágico (sólido o líquido) hacia el esófago y que puede alcanzar la orofaringe.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El grupo del consenso considera que estas definiciones reflejan de forma adecuada en nuestro idioma los síntomas típicos de la ERGE. Respecto al consenso previo<sup>2</sup> se

ha decidido hacer la aclaración de que puede haber reflujo de contenido "duodenogastroesofágico", considerando el papel que puede tener el reflujo biliar en la génesis de los síntomas<sup>11,12</sup>. También se enfatiza el hecho de que el reflujo puede alcanzar la orofaringe con base en la existencia de manifestaciones otorrinolaringológicas<sup>1</sup>.

**6. La causa más común de pirosis es la ERGE, sin embargo existen otras situaciones que se pueden asociar con este síntoma como la hipersensibilidad visceral, el reflujo de gas y la morbilidad psiquiátrica, entre otros.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Los factores que determinan la percepción de estímulos a nivel esofágico, como el ácido, son complejos. Si bien la percepción de pirosis como síntoma relacionada con el ácido puede estar influenciada por la cantidad, la duración o la concentración de hidrogeniones en la mucosa esofágica, algunos autores han propuesto que otros factores interactúan, por ejemplo la ansiedad, la depresión o el estrés, de tal manera que estímulos mínimos en el esófago desencadenen dolor<sup>13-16</sup>. Otros factores como la ingesta de alimentos irritantes y grasas también pueden intensificar la percepción del ácido<sup>17</sup>.

**7. Las manifestaciones extraesofágicas con asociación establecida son las siguientes: tos, laringitis, asma y erosiones dentales. Son manifestaciones extraesofágicas con asociación posible: sinusitis, otitis media recurrente, faringitis y fibrosis pulmonar.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El consenso estuvo de acuerdo en adoptar estas asociaciones en base a lo que se propone en el consenso previo<sup>2</sup> y en el consenso de Montreal<sup>1</sup>. De forma resumida se sabe que para tos, asma y laringitis asociadas a ERGE la razón de momios varía de 1,2 a 3, siendo un factor de alto riesgo el tener pirosis nocturna<sup>18,19</sup>.

En el caso de sinusitis y su asociación con ERGE la razón de momios es modesta (1,6) y en el caso de fibrosis pulmonar idiopática la razón de momios es de 1,36<sup>1,18</sup>.

Es importante destacar que dichas asociaciones no establecen causalidad, por lo que se debe tener siempre presente la etiología multifactorial de estas presentaciones clínicas.

**8. El dolor torácico de presunto origen esofágico es otra manifestación de la ERGE y no necesariamente está asociado a los síntomas típicos de pirosis y regurgitación.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Se considera que la ERGE es la primer causa de dolor torácico no cardiogénico y no se sabe si es la exposición de la mucosa esofágica directamente con el ácido o la inducción de trastornos motores de la pared esofágica, lo cual ocasiona los cuadros dolorosos<sup>1,15,20,21</sup>. Sin embargo, se recomienda que ante la sospecha de ERGE y en ausencia de alteraciones cardiovasculares se inicie manejo con inhibidores de la secreción ácida y valorar la respuesta al tratamiento.

**9. La probabilidad de que las manifestaciones laríngeas (disfonía, carraspeo, globus, etc.) o broncopulmonares (tos, asma, etc.) sean debidas a ERGE, en ausencia de síntomas típicos de pirosis y regurgitaciones, es muy baja.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

Este enunciado se establece con base en que los estudios (aunque escasos) han demostrado que en laringitis por reflujo el tratamiento con IBP tiene un efecto positivo sobre los síntomas laríngeos sólo en aquellos pacientes que tenían síntomas típicos de ERGE<sup>22,23</sup>. Más aún si se excluyen estos sujetos el tratamiento con IBP no tienen efecto alguno sobre los síntomas laríngeos. Respecto al asma, los resultados demuestran que aquellos sujetos que además tienen síntomas nocturnos de ERGE son los que mejor responden al tratamiento con inhibidores de la secreción de ácido, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>1,24</sup>.

**10. Existen 3 variedades fenotípicas de la ERGE y cada una de estas tiene un comportamiento clínico diferente:**

- 1) La ERGE no erosiva (ERNE), definida por la presencia de síntomas en ausencia de erosiones de la mucosa esofágica visualizada con endoscopia de luz blanca
- 2) La ERGE erosiva, cuando en el estudio endoscópico se detecta daño superficial o ruptura de la mucosa esofágica
- 3) El esófago de Barrett, definido por la presencia de metaplasia intestinal especializada en el esófago

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Esta clasificación fenotípica establece que cada entidad tiene un comportamiento clínico diferente y rompe con el paradigma de que es una sola enfermedad que sigue un continuo, y aún más, la evidencia ha demostrado que los pacientes con ERNE que no reciben tratamiento, no evolucionan necesariamente a EE y a su vez éstos a esófago de Barrett<sup>25,26</sup>.

Se considera que el común denominador en todas las variantes de los sujetos con ERGE es la presencia de los síntomas. Sin embargo, de acuerdo a los hallazgos detectados por endoscopia convencional se sabe que en más del 50,00% de los sujetos tienen síntomas de ERGE no tienen evidencia de daño en la mucosa esofágica<sup>1,27,28</sup>. Respecto a la enfermedad erosiva existe evidencia contundente que la ruptura de la mucosa esofágica es el hallazgo más certero para diagnosticar ERGE<sup>29</sup>.

Si bien, endoscópicamente se sospecha la presencia de metaplasia intestinal sugestiva de esófago de Barrett este debe considerarse un diagnóstico histopatológico (ver Guías de la AMG de esófago de Barrett)<sup>30</sup>, y necesariamente se deben de tomar biopsias de acuerdo a los protocolos establecidos para determinar la presencia y grado de metaplasia<sup>1,2,30-33</sup>.

**11. La mayoría de los pacientes debutan, continúan o recaen con la misma variedad fenotípica.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 65,00%; B (acuerdo con reservas menores) 35,00%.*

Aunque este enunciado puede ser controvertido, hay pocos estudios que hayan evaluado la historia natural de los 3 fenotipos de la ERGE. Los que se han realizado han demostrado que el porcentaje de enfermos que pasan de un fenotipo a otro es muy bajo. En el estudio más grande publicado se reporta que la progresión de ERNE a ERGE erosiva es menor al 10,00%<sup>34</sup>.



**12. En la población general la ERNE es la variedad fenotípica más frecuente (60,00%-70,00%).**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Se estima que 70,00% de los pacientes que presentan síntomas típicos de ERGE tienen una mucosa esofágica normal en el estudio endoscópico<sup>1,2</sup>. En México se estima que 60,00%-70,00% de los pacientes que presentan síntomas típicos de ERGE pertenecen al grupo de ERNE<sup>35,36</sup>.

**13. De acuerdo a la exposición esofágica al ácido (EEA) y la correlación de síntomas con episodios de reflujo medidas con pH-metría esofágica de 24 horas, los pacientes con ERNE se subclasifican en:**

- 1) ERNE con exposición anormal al ácido
- 2) ERNE con EEA normal pero con correlación sintomática positiva (también conocido como esófago hipersensible) y;
- 3) pirosis funcional (EEA normal, sin correlación de síntomas con episodios de reflujo)

NOTA: De acuerdo a los criterios de Roma III, la pirosis funcional no debe considerarse como parte de la ERGE y se caracteriza por la falta de respuesta al tratamiento con los IBP<sup>37</sup>.

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

Aunque tradicionalmente se consideraba a la ERGE no-erosiva (ERNE) como una forma leve de ERGE, actualmente se sabe que estos pacientes son los que tienen una menor respuesta al tratamiento con IBP y cirugía. La realización de estudios diagnósticos como la pH-metría esofágica de 24 horas y/o IIM-pH (ver sección de diagnóstico) en los pacientes con ERNE, los permite subclasificar en los 3 grupos arriba mencionados.

Menos del 40,00% de los pacientes con ERNE tienen una exposición anormal al ácido cuando se realiza una pH-metría esofágica de 24 horas (porcentaje de tiempo de pH < de 4 mayor de 4,20% del tiempo durante 24 horas), estos pacientes se consideran que son pacientes con enfermedad por reflujo cuyo epitelio es más resistente, pero en el cual existen alteraciones microscópicas mínimas como la dilatación de espacios intercelulares del epitelio esofágico<sup>38</sup>.

De los pacientes que tienen síntomas y pH-metría esofágica normal, la determinación del porcentaje de síntomas que se relacionan a los episodios de reflujo ácido (índice de síntomas, IS) ha permitido subclasificar a estos pacientes en 2 grupos: los que tienen pH normal e IS positivo (llamado *esófago hipersensible*), y los que tienen pH normal e IS negativo (considerados como los verdaderos casos de pirosis funcional)<sup>14,25,31,32,36</sup>.

**14. No existe una correlación entre la intensidad de los síntomas y el grado de lesión de la mucosa esofágica.**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 100%.*

La evidencia que demuestra que no existe correlación entre la gravedad de los síntomas de la ERGE y la presencia o ausencia de lesiones endoscópicas visible es variada<sup>30-41</sup>. Aunque la frecuencia y la intensidad de los síntomas correlacionan moderadamente con los hallazgos endoscópicos, en general la presencia o ausencia de síntomas típicos no tiene

la capacidad diagnóstica de predecir la existencia de daño en la mucosa esofágica<sup>39-41</sup>.

**15. Las complicaciones de la ERGE erosiva incluyen la hemorragia, úlceras, estenosis esofágica y el desarrollo de esófago de Barrett.**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 95,00%, Acuerdo con Reservas menores 5,00%.*

Los miembros del consenso consideraron que las principales complicaciones de la ERGE erosiva incluyen la hemorragia, úlceras y el desarrollo de estenosis esofágica, se presentan en menos del 5,00% de los casos<sup>1,2</sup>. Esta baja frecuencia se presume puede deberse a que en la actualidad es muy raro existan pacientes con síntomas de ERGE que nunca hayan recibido tratamiento médico. Respecto al esófago de Barrett puede considerarse también como una complicación, aunque como se mencionó anteriormente este fenotipo se asocia con otros factores de riesgo<sup>30-32</sup>.

**16. La presencia de disfagia progresiva en un paciente con síntomas crónicos de ERGE debe considerarse un dato de alarma ya que puede indicar la presencia de estenosis péptica o de adenocarcinoma esofágico.**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 100%.*

Por unanimidad se consideró que la disfagia debe de interpretarse como un síntoma de alarma, y que su presencia debe obligar a un estudio endoscópico para descartar la presencia de daño estructural por estenosis o adenocarcinoma del esófago. Estudios recientes han demostrado que la presencia de disfagia se asocia a un riesgo de 3 a 4 veces mayor la probabilidad de tener una neoplasia gastroesofágica<sup>42,43</sup>.

**17. El esófago de Barrett se asocia con otras condiciones concomitantes de riesgo como: raza blanca, tabaquismo, sexo masculino, obesidad, edad mayor a 50 años y síntomas de ERGE de larga evolución (> 5 años).**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 90,00%, Acuerdo con Reservas menores 10,00%.*

Aunque el esófago de Barrett tradicionalmente se considera una complicación de la ERGE, creemos que en la actualidad debe también considerarse un fenotipo de la ERGE que frecuentemente se asocia a otras condiciones concomitantes como: raza blanca, obesidad, tabaquismo y síntomas de ERGE de larga evolución<sup>1,2,30-32</sup>. Es importante destacar que ni la frecuencia ni la intensidad de la pirosis, se consideran factores que puedan predecir el desarrollo de esófago de Barrett. Por otra parte, la presencia de síntomas de larga evolución (más de 5-10 años) incrementa la probabilidad de desarrollar adenocarcinoma del esófago de forma significativa<sup>44</sup>.

**18. En algunas ocasiones es posible encontrar esófago de Barrett o adenocarcinoma en sujetos que nunca presentaron síntomas de ERGE o cuando mucho recuerdan haber tenido síntomas leves años antes.**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 90,00%, Acuerdo con Reservas menores 10,00%.*

La evidencia demuestra que entre el 5,00% y 25,00% de los pacientes mayores de 65 años se puede detectar la presencia de metaplasia intestinal en ausencia de síntomas de ERGE<sup>33,45</sup>. La mayor parte de las veces los hallazgos se reportan de forma incidental durante la realización de estudios endoscópicos por otros síntomas diferentes a los de ERGE. Se cree que esto puede deberse al hecho de que al

desarrollarse metaplasia intestinal en el epitelio esofágico, éste se vuelve menos sensible al ácido.

**19. Hasta 2 terceras partes de los pacientes que tienen ERGE pueden tener síntomas durante la noche. El reflujo nocturno tiene un significativo impacto negativo en la calidad de vida, se asocia a trastornos del sueño e interfiere con el funcionamiento físico y mental. También se ha relacionado con una mayor probabilidad de esofagitis grave y complicaciones.**

*Nivel de acuerdo: Totalmente de acuerdo 100%.*

Hay suficiente información sobre la prevalencia de ERGE nocturno y su impacto negativo en la calidad de vida<sup>46-48</sup>. En 60,00% de estos pacientes los síntomas interfieren con el sueño y/o afectan sus actividades diurnas. Además, el reflujo ácido nocturno se ha asociado a una mayor probabilidad de esofagitis severa, estenosis, adenocarcinoma, y enfermedades respiratorias<sup>49</sup>. El sueño impide la depuración del ácido del esófago resultando en un contacto prolongado del ácido con la mucosa.

## Epidemiología y fisiopatología de la ERGE en adultos

**20. La ERGE tiene una prevalencia variable a nivel mundial. Se considera que tiene mayor prevalencia en Occidente (5,00%-20,00%) que en Oriente (2,00%-10,00%). La evidencia disponible indica que la prevalencia del ERGE y sus complicaciones van en aumento.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Una revisión sistemática de Dent et al. que analizó estudios de prevalencia en diferentes regiones del mundo utilizando criterios de inclusión estrictos para obtener la prevalencia e incidencia de ERGE a nivel mundial, reportó que la prevalencia en Occidente es de 10,00%-20,00%, mientras que en Asia es menor de 5,00%. La prevalencia en Norteamérica parece ser mayor que en Europa (con mayor prevalencia para el Norte de Europa que para el Sur de Europa)<sup>50</sup>. En el caso de Asia, la prevalencia parece ir en aumento<sup>51,52</sup>.

**21. Existe poca información respecto a la prevalencia de la ERGE a nivel mundial debido a sesgos en la metodología de muchos de los estudios. En México no hay suficiente información que nos permita establecer con certeza la prevalencia de ERGE.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 80; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%.*

La prevalencia de la ERGE es difícil de establecer con precisión debido a que es una entidad compleja. La clasificación de Montreal la divide en 4 categorías. La mayor parte de los estudios que evalúan la prevalencia de la ERGE, se refieren solamente a los síndromes sintomáticos, particularmente al síndrome de reflujo típico<sup>50</sup>.

En México existe poca información que permita establecer la verdadera prevalencia de la ERGE. En un estudio realizado en población abierta en el Estado de Tlaxcala, en el cual se aplicó el cuestionario modular Roma II a 500 individuos, se reportó una frecuencia de pirosis del 19,60% (IC 95%=16,2-23,4)<sup>53</sup>. Ya que ningún cuestionario

permite distinguir entre ERGE y pirosis funcional, Schmulson et al. demostraron mediante endoscopia y pH-metría de 24 horas, que el 62,50% de los individuos que reportaron pirosis en el cuestionario modular de Roma II tuvieron ERGE<sup>54</sup>.

Un estudio en el cual se aplicó el cuestionario de Carlsson-Dent a 400 pacientes que acudían a consulta de primer nivel, mayores de 60 años mostró que el 25,00% (IC 95%=21-29) presentaban ERGE<sup>55</sup>.

**22. Se requiere realizar más estudios en población general para poder determinar la prevalencia real de la ERGE, así como para estandarizar los estudios: utilizar una definición uniforme de la ERGE (síntomas y su frecuencia), emplear escalas validadas para el diagnóstico de la ERGE (adecuados instrumentos de medición) y realizar un adecuado muestreo de la población (selección de tipo y tamaño de la muestra representativa de la población general).**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Para poder establecer de una forma precisa la prevalencia de la ERGE, es necesario contar con una definición uniforme que establezca de forma estricta el umbral requerido de frecuencia en los síntomas. Esta uniformidad en las definiciones de prevalencia e incidencia permitirán poder realizar comparaciones entre las diferentes regiones a nivel mundial<sup>50-52</sup>.

**23. La fisiopatología de la ERGE es multifactorial.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Los principales mecanismos que se han relacionado con la fisiopatología de la ERGE son: relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), alteraciones anatómicas de la unión gastroesofágica y hernia hiatal, alteraciones en la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), alteraciones en los mecanismos de aclaramiento esofágico, alteraciones en los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica o aumento en los factores agresores de la misma y retardo en el vaciamiento gástrico<sup>56</sup>.

**24. Las RTEEI son el mecanismo fisiopatológico más frecuente de ERGE y son responsables de casi todos los episodios de reflujo en sujetos con EEI con presión basal normal. La presencia de hernia hiatal, con hipotensión del EEI, se asocia con ERGE más grave.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Las RTEEI se presentan como relajaciones espontáneas y prolongadas de la presión basal del EEI que se desencadenan frecuentemente por distensión gástrica a través de un mecanismo vasovagal, y constituyen el principal mecanismo fisiopatológico de la ERGE particularmente en sujetos con EEI normotenso<sup>56,57</sup>. Por otra parte, la presencia de hernia hiatal no reductible altera la función del EEI, aumenta la frecuencia de RTEEI, promueve el reflujo ácido e impide el mecanismo de aclaramiento esofágico, lo cual predispone a episodios de reflujo más numerosos y de mayor severidad<sup>56-60</sup>.

**25. El volumen y la naturaleza del material refluído determinan la gravedad de la ERGE. El ácido y la pepsina tienen un papel central en la inducción de síntomas y daño por reflujo (exposición anormal al ácido). Un mayor tiempo de exposición ácida (pH < 4) de la mucosa**

esofágica, lleva a mayor daño de la mucosa esofágica y a mayor riesgo de complicaciones por ERGE. Otros componentes del reflujo (sales biliares, enzimas pancreáticas) son también relevantes en la fisiopatología del ERGE o sus complicaciones.

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

El daño de la mucosa esofágica inducido por reflujo deteriora la motilidad esofágica y se asocia con una disminución de la presión del EEI, lo cual incrementa la exposición de la mucosa esofágica al ácido<sup>61</sup>. El papel nocivo del ácido clorhídrico sobre la mucosa esofágica ha sido ampliamente reconocido. Sin embargo, el reflujo biliar, compuesto por sales biliares y enzimas pancreáticas también ha demostrado que es nocivo y puede estar relacionado con el desarrollo de esófago de Barrett y adenocarcinoma. Existe evidencia de que la combinación del ácido con la pepsina aumenta el daño de las uniones intercelulares de la mucosa esofágica, y que las sales biliares aumentan la susceptibilidad de la mucosa a la agresión por el ácido clorhídrico<sup>56,60</sup>.

**26. Son factores de riesgo para ERGE: edad avanzada, historia familiar de ERGE y factores genéticos, uso de medicamentos que afectan el vaciamiento esofágico y gástrico o que disminuyen la presión del EEI (nitratos, anticolinérgicos, progesterona) y comorbilidades (EPOC, asma, obesidad). La obesidad es un factor de riesgo para presencia de ERGE, esofagitis erosiva y adenocarcinoma de esófago.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para la ERGE. Los factores de riesgo más frecuentemente identificados son edad avanzada, sexo masculino, historia familiar de ERGE y mayor índice de masa corporal<sup>52,60,62</sup>. Un estudio realizado en gemelos demostró la importancia de los factores genéticos en la ERGE<sup>63</sup>. Por otra parte, también se ha demostrado que la obesidad aumenta 1,5-2 veces el riesgo de presentar síntomas de ERGE y esofagitis erosiva, así como 2-2,5 veces el riesgo de presentar adenocarcinoma esofágico, en comparación con individuos con índice de masa corporal normal<sup>64</sup>.

## Diagnóstico de la ERGE en adultos

**27. La respuesta a una prueba terapéutica con IBP es diagnóstica de ERGE en casos con síntomas típicos, sin datos de alarma.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 60,00%; B (acuerdo con reservas menores) 25,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%; E (desacuerdo con reservas menores) 5,00%; F (totalmente en desacuerdo) 5,00%.*

La mayoría de opiniones de expertos y de los algoritmos de diagnóstico de la ERGE aceptan que una respuesta sintomática a una prueba con IBP en pacientes con manifestaciones típicas es diagnóstica de ERGE. Sin embargo, un meta-análisis<sup>65</sup> demostró que los valores de sensibilidad 0,78 (IC 95%, 0,66 a 0,86) y especificidad 0,54 (IC 95%=0,44-0,65) son muy modestos y con los estudios existentes no han podido definirse el tipo, dosis y duración más efectivos para realizar la prueba con IBP. Hasta la fecha la prueba terapéutica con IBP no está estandarizada en cuanto a dosis de IBP requerida, duración del tratamiento ni en la forma en

la que se define la respuesta clínica. No obstante, la amplia disponibilidad y sencillez de esta prueba, la convierte en una herramienta diagnóstica útil en el primer nivel de atención.

**28. Los pacientes con ERGE sintomática que presenten manifestaciones de alarma deben ser sometidos a endoscopia.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El valor diagnóstico de los signos de alarma (pérdida de peso, anemia, disfagia, etc.) depende de su definición, tiempo de duración y tipo de población estudiada. La presencia de estos síntomas tiene una elevada especificidad (97,00%-98,00%) pero tiene una pobre sensibilidad. La endoscopia en pacientes con signos de alarma tiene un elevado rendimiento en el diagnóstico de cáncer (4,00%) y de condiciones benignas serias como estenosis, úlcera o esofagitis grave (13,00%)<sup>66</sup>. En México, no hay estudios que hayan evaluado la utilidad de los síntomas y signos de alarma en la detección de cáncer del tubo digestivo superior, sin embargo, debido a la todavía alta prevalencia de carcinoma gástrico en la población, la realización de endoscopia es imperativa en pacientes con signos o síntomas de alarma.

**29. Pacientes con síntomas de ERGE de más de 5 años de evolución, sin síntomas de alarma, deben estudiarse con endoscopia para excluir esófago de Barrett.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 70,00%; B (acuerdo con reservas menores) 30,00%.*

La aceptación de este enunciado está basada en la experiencia de los estudios en población anglosajona, que muestran que el riesgo de tener esófago de Barrett es > 15,00% cuando existen síntomas crónicos de ERGE de más de 5 años de evolución<sup>44</sup>. En México no hay estudios que establezcan el riesgo de esófago de Barrett según la cronicidad de los síntomas de ERGE. Otros factores de riesgo como el sexo masculino, raza blanca, obesidad, tabaquismo e ingesta de alcohol deben ser considerados para el escrutinio de esófago de Barrett mediante el estudio endoscópico.

**30. Todo paciente con síntomas de ERGE debe tener un estudio endoscópico por lo menos una vez en la vida.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 5,00%; B (acuerdo con reservas menores) 35,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 30,00%; E (desacuerdo con reservas mayores) 15,00%; F (totalmente en desacuerdo) 15,00%.*

Este enunciado fue aprobado con solamente un 70,00% de aceptación (la mayoría con reservas menores y mayores), debido a la escasa evidencia científica internacional y local que lo sustente.

**31. La endoscopia de magnificación y técnicas de NBI, FICE o i-SCAN son útiles para identificar la esofagitis de cambios mínimos o "esofagitis microscópica", sin embargo, su papel en el diagnóstico y manejo de la ERGE aún no ha sido establecido.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

Las evidencias muestran que las nuevas técnicas en imagen endoscópica son útiles en la detección de cambios mínimos en la mucosa esofágica de los pacientes con ERGE<sup>67</sup>, sin embargo hubo acuerdo en que esta tecnología debe ser validada para su uso en la práctica clínica. Además, en países como México el conocimiento de la relación costo beneficio y



la disponibilidad de estas nuevas técnicas adquiere especial importancia.

**32. El esofagograma con bario es útil para la identificación de hernia hiatal, esófago corto y estenosis. Solamente está indicado en el paciente candidato a cirugía antirreflujo con hernia hiatal grande y sospecha de esófago corto.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 80,00%; B (acuerdo con reservas menores) 20,00%.*

La sensibilidad y especificidad del esofagograma para la detección de esofagitis, sobre todo los grados leves (A y B de Los Angeles), así como para la identificación de esófago de Barrett es muy baja. Es útil en el diagnóstico de la hernia hiatal y el esófago corto, por ello es un estudio que está indicado en la evaluación preoperatoria del paciente candidato a cirugía antirreflujo con sospecha de estas alteraciones anatómicas<sup>68</sup>.

**33. La manometría esofágica sólo está indicada en pacientes con ERGE candidatos a cirugía antirreflujo y en pacientes que no responden a IBP, con el objetivo de descartar un trastorno motor esofágico grave como la acalasia.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 75,00%; B (acuerdo con reservas menores) 25,00%.*

La manometría esofágica no es útil para identificar la presencia de reflujo gastroesofágico. Se utiliza para la identificación del EEI y la colocación apropiada de los electrodos de pH. Esta prueba es importante en la evaluación preoperatoria de candidatos a cirugía antirreflujo para descartar la presencia de un trastorno motor esofágico grave (acalasia, escleroderma), que pueda influir negativamente en los resultados postoperatorios. Asimismo, puede estar indicada en pacientes con síntomas sugestivos de ERGE, refractarios a tratamiento a IBP y en los cuales es necesario el diagnóstico diferencial de acalasia<sup>69</sup>.

**34. La pH-metría esofágica está indicada en pacientes con ERNE que no responden a una prueba terapéutica con IBP.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Una indicación precisa de la medición del pH esofágico de 24h es en pacientes con endoscopia negativa y falta de respuesta sintomática a un tratamiento adecuado con IBP. Esta prueba permite discriminar a los pacientes con síntomas debidos a ERGE de aquellos con síntomas funcionales. Idealmente, esta prueba deberá realizarse una vez que se haya discontinuado el IBP<sup>70,71</sup>.

**35. El rendimiento diagnóstico de la pH-metría esofágica de 24 horas en pacientes con manifestaciones extra-esofágicas de ERGE que no responden a IBP es bajo.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 75,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

En diversos estudios se ha demostrado que en los pacientes con laringitis, tos crónica o asma bronquial que no responden a un tratamiento de prueba con IBP, la utilidad de la medición del pH esofágico de 24 horas es muy baja. Se han informado pH-metrías anormales en 28,00% a 30,00% de los pacientes con síntomas extraesofágicos refractarios a una dosis al día de IBP<sup>72</sup> y la proporción de pruebas anormales se reduce al 1,00% en aquellos que toman IBP 2 veces al día<sup>73</sup>. De cualquier manera, no se debe menospreciar una prueba

negativa ya que nos puede ayudar a orientar el esfuerzo diagnóstico en otro sentido.

**36. La cápsula inalámbrica (Bravo) permite medir el pH esofágico por períodos de 48 a 96 horas. Es mejor tolerada por el paciente e incrementa el rendimiento diagnóstico en pacientes con síntomas intermitentes y con variaciones día con día.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 80,00%; B (acuerdo con reservas menores) 20,00%.*

Múltiples estudios realizados en diferentes poblaciones comprueban que la cápsula inalámbrica es mejor tolerada que la pH-metría con catéter. Además, debido al mayor tiempo de medición del pH que se logra con la cápsula Bravo, se incrementa la detección de EEA anormal. Sin embargo, se reconoce que en México, ésta no es una técnica ampliamente disponible y su elevado costo es una limitante<sup>74-77</sup>.

**37. No se recomienda la medición rutinaria del pH con sensores proximales o en la hipofaringe.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 80,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%.*

La probabilidad pre-prueba de exposición anormal al ácido en pacientes con síntomas laríngeos crónicos es del 53,00%, siendo de 42,00%, 44,00% y 38,00% en el esófago distal, proximal y en hipofaringe, respectivamente<sup>78</sup>. Asimismo, en estudios que evalúan la eficacia de los IBP en el control de síntomas laríngeos, se ha demostrado que la exposición al ácido anormal en el esófago o en la hipofaringe no predice la respuesta al tratamiento con estos agentes<sup>79</sup>. Por lo anterior, no se recomienda la medición rutinaria de la exposición al ácido en el esófago proximal o en la hipofaringe.

**38. La medición del pH e impedancia intraluminal multicanal (pH-IIM) está indicada en los casos de ERNE que no responde a IBP y en los cuales la identificación de reflujo no ácido puede modificar la conducta terapéutica.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

La pH-IIM es una técnica que permite identificar las características físicas del reflujo (gas, líquido, mixto) y determinar si es ácido (pH < 4), débilmente ácido (pH 4-7) o débilmente alcalino (pH > 7). La sensibilidad de esta técnica comparada con pH-metría y manometría es > 90,00% y ahora se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la ERGE<sup>80</sup>. Su mayor utilidad clínica es en la evaluación de los pacientes con ERGE refractaria, en los cuales la identificación de reflujo ácido y no ácido, o la exclusión del reflujo gastroesofágico, pueden modificar la conducta terapéutica. De manera consistente se ha demostrado que 31,00% a 37,00% de los pacientes refractarios a IBP tienen al reflujo no ácido como factor asociado a los síntomas persistentes<sup>81,82</sup>. Diversas modalidades terapéuticas han sido ensayadas para el manejo del reflujo no ácido e incluyen los inhibidores de las relajaciones transitorias del EEI, tratamientos endoscópicos y la cirugía antirreflujo, sin embargo, se requiere de ensayos clínicos aleatorios y controlados en una muestra adecuada de pacientes para conocer la eficacia y seguridad de estas terapias a largo plazo.

**39. La evaluación de la correlación sintomática (IS, probabilidad de asociación sintomática) se recomienda**



para la interpretación estadística de causalidad de un síntoma en particular con episodios de reflujo. Esta evaluación debe hacerse aún cuando la EEA es normal.

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Una ventaja de la medición ambulatoria IIM-pH es la posibilidad de correlacionar los síntomas del paciente con los episodios de reflujo. Los métodos más utilizados con este objetivo son el índice de síntomas (IS) y la probabilidad de asociación sintomática (PAS)<sup>83</sup>. Estos índices se calculan para cada uno de los síntomas individuales como piro-sis, regurgitación, dolor torácico o tos. La sensibilidad del IS y PAS comparada con la prueba terapéutica con omeprazol es de 35,00% y 65,00% y la especificidad de 80,00% y 73,00%, respectivamente<sup>84</sup>. Estos datos establecen las limitaciones de ambos índices pero en general, han añadido un importante valor a la interpretación de la medición del pH e impedancia ambulatoria. El porcentaje de pH por debajo > 4 indica que el grado de EEA es anormal, pero no establece causalidad entre el reflujo y los síntomas del paciente. Sin embargo, una EEA normal es clínicamente significativa cuando los episodios de reflujo correlacionan positivamente con el síntoma del paciente. Por ello, la mayor utilidad del IS y el PAS es en aquellos pacientes con la variedad no erosiva de la ERGE y con exposición al ácido normal<sup>85</sup>.

**40. La decisión de medir el pH-IIM esofágico con o sin IBP debe basarse en la probabilidad pre-prueba de tener ERGE. En un paciente con baja probabilidad para ERGE se recomienda hacer la pH-IIM sin IBP y en un paciente con alta probabilidad de ERGE es más útil realizar la prueba con doble dosis de IBP.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 70,00%; B (acuerdo con reservas menores) 25,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%.*

La decisión de realizar la pH-IIM esofágica con o sin IBP en pacientes con ERGE refractaria es muy controvertida. Sabemos que la probabilidad de que una pH-metría realizada con IBP resulte positiva es baja. Sólo 1,00% de los pacientes con síntomas extraesofágicos y 7,00% con síntomas típicos de reflujo tendrán exposición al ácido anormal cuando son evaluados bajo tratamiento con doble dosis de IBP. El uso del IS incrementa muy poco estos porcentajes: 2,00% y 9,00%, respectivamente<sup>73</sup>. La combinación de pH-IIM incrementa la probabilidad de una prueba positiva a 37,00%<sup>81</sup>. De esta forma, una prueba de pH-IIM o pH realizada con IBP es muy probable que resulte normal y se ha estimado en 63,00% y 69,00%, respectivamente. En estas condiciones, se recomienda la búsqueda de otras causas diferentes de la ERGE para explicar los síntomas del enfermo.

La principal crítica a la realización de pH-IIM con IBP es que no se puede saber si el paciente tiene reflujo anormal en condiciones basales. Pero, por otro lado, una prueba de pH-IIM positiva sin IBP no responde la pregunta de ¿por qué el paciente es refractario a los IBP? Por ello, mientras no existan estudios prospectivos que demuestren cual de las 2 técnicas es la ideal, la recomendación es realizar la prueba sin IBP en aquellos pacientes con baja probabilidad de tener ERGE<sup>86</sup>.

**41. La determinación ambulatoria de bilirrubinas en el esófago (Bilitec) es la prueba más útil para identificar el reflujo duodenogastroesofágico (RDGE). Sin embargo,**

**el papel del RDGE en la ERGE que no responde a IBP es muy pobre y por ello esta prueba se reserva a estudios de investigación.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

La identificación de RDGE se hace mediante la medición ambulatoria de bilirrubinas en el esófago durante 24 horas (Bilitec). Los estudios con esta prueba han mostrado que el RDGE es importante en el desarrollo de lesiones esofágicas. Las esofagitis de grados graves y el esófago de Barrett son más frecuentes en aquellos pacientes con mayor proporción de RDGE concomitantemente con mayor EEA<sup>87</sup>. También se ha demostrado que el RDGE es causa de síntomas como piro-sis. Sin embargo, el papel del RDGE como factor responsable de la falta de respuesta a los IBP en pacientes con ERGE refractaria es muy pobre. En un estudio reciente que evaluó la presencia de RDGE en pacientes con ERGE que responden y en aquellos que no responden a IBP, se demostró que la frecuencia de RDGE es similar en ambos grupos<sup>88</sup>. Con estos hallazgos se sugiere que la medición de RDGE está reservada a estudios de investigación.

**42. Tomar biopsias en ERGE está indicado en pacientes con sospecha de esofagitis eosinofílica y para confirmar el diagnóstico de metaplasia intestinal especializada o esófago de Barrett. No se recomienda tomar biopsias de rutina en ERGE no erosiva o erosiva.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Aunque se han caracterizado los hallazgos histopatológicos que identifican a la ERGE: infiltrado por neutrófilos y eosinófilos, hiperplasia de células basales, elongación de papilas y dilatación de espacios intercelulares<sup>89</sup>, la utilidad clínica de la biopsia en el diagnóstico de ERGE no ha sido superior a las otras pruebas. Sin embargo, en los casos con sospecha clínica o hallazgos endoscópicos de esofagitis eosinofílica, tomar biopsias en el esófago distal y proximal es obligada. La presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alto poder establece el diagnóstico<sup>90</sup>.

Por otro lado, la identificación con endoscopia convencional o con las nuevas técnicas de magnificación con NBI o cromoendoscopia de una imagen sugestiva de esófago de Barrett obliga a la toma de biopsias. La presencia de metaplasia columnar especializada (determinada por la presencia de células caliciformes (*goblet cells*) y epitelio de tipo colónico) en el esófago establece el diagnóstico de esófago de Barrett.

**43. La dilatación de espacios intercelulares en biopsias esofágicas estudiadas con microscopia electrónica se observa en ERGE erosiva, no erosiva y con RDGE. Sin embargo su utilidad en la práctica clínica no ha sido demostrada.**

*Nivel de Acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Varios estudios de biopsias esofágicas evaluadas con microscopia electrónica en pacientes con ERNE, ERGE erosiva y RDGE han demostrado que la dilatación de los espacios intercelulares está presente en estos casos, a diferencia de los controles y correlaciona con estudios de pH y Bilitec<sup>91</sup>. Además, este fenómeno no ha sido encontrado en pacientes con piro-sis funcional<sup>92</sup>. Estos hallazgos sugieren que la dilatación de los espacios intercelulares es un marcador de la

ERGE, sin embargo, su utilidad en la práctica clínica, costos y disponibilidad aún no han sido investigadas.

## Tratamiento médico de la ERGE en adultos

**44. Los objetivos del tratamiento en la ERGE son: el alivio de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida, la cicatrización de las lesiones, la prevención de la recurrencia y del desarrollo de complicaciones. El alivio de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida son objetivos de todas las formas de ERGE.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

La ERGE es una enfermedad de alta prevalencia que puede causar eventos episódicos sintomáticos sin lesiones evidentes en algunos pacientes y esofagitis grave y estenosis péptica en otros. Estas complicaciones no malignas son una causa poco frecuente de muerte<sup>93</sup>. Así, la cicatrización de las lesiones o la disminución de la mortalidad no son los objetivos del tratamiento para la mayoría de los enfermos. Los motivos más frecuentes de consulta en los pacientes con ERGE se asocian al incremento en la frecuencia y la gravedad de los síntomas, la interferencia con las actividades sociales, las alteraciones en el desempeño laboral y el sueño, así como altos niveles de co-morbilidad psicológica<sup>94</sup>. La persistencia de síntomas aún bajo tratamiento con IBP puede alterar en forma significativa la calidad de vida<sup>95</sup>. Siendo los síntomas y la calidad de vida los 2 aspectos más sensibles en todas las variedades fenotípicas, se convierten en objetivos comunes del tratamiento.

**45. Las modificaciones dietéticas y en el estilo de vida pueden ser útiles para aliviar los síntomas pero son insuficientes como tratamiento único. Las dietas más restrictivas logran un mejor control sintomático pero se asocian a menor apego por parte del paciente.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

Estas medidas tienden a reducir la exposición del esófago al ácido, favorecer su depuración y mejorar los síntomas. Elevar la cabecera, evitar acostarse después de comer, bajar de peso y prescindir del uso de ropa apretada pueden reducir el reflujo evitando la presión sobre el EEI. Elementos de la dieta como la menta, el chocolate, las bebidas carbonatadas y con cafeína, las harinas, el alcohol y algunos condimentos pueden causar síntomas esofágicos pero su papel en la ERGE sigue siendo controversial<sup>96-98</sup>. La capsaicina (componente activo de los pimientos picantes incluido el chile) estimula a los receptores vaniloideos tipo I de las neuronas sensitivas aferentes del esófago y aunque despierta síntomas en pacientes con ERGE, paradójicamente ha demostrado reducir la quimiosensibilidad esofágica al ácido<sup>99</sup>. La implementación de muchas de estas medidas pueden tener un efecto negativo en la calidad de vida de los enfermos con ERGE, pero esto no ha sido evaluado.

**46. La reducción de peso, el dejar de fumar y de consumir bebidas alcohólicas, evitar el decúbito después de una comida, dormir con la cabecera levantada o en decúbito izquierdo son medidas generales que mejoran los síntomas de la ERGE.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%.*

Aunque las modificaciones dietéticas y del estilo de vida son frecuentemente recomendadas, su eficacia no ha sido evaluada adecuadamente en todos los casos. El tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol se han asociado a un mayor riesgo de ERGE<sup>100</sup>, pero evitar su consumo no ha tenido un impacto significativo en la enfermedad<sup>101</sup>. Las medidas basadas en evidencia que han demostrado mayor utilidad han sido bajar de peso y elevar la cabecera, especialmente en para el control del reflujo nocturno<sup>102-104</sup>. A pesar de su asociación controversial, algunas recomendaciones pueden emplearse debido a su beneficio inobjetable para la salud (como evitar la obesidad, no fumar o dejar de consumir alcohol en exceso).

**47. El consumo de antiácidos, alginato o su combinación son efectivos para el alivio transitorio de los síntomas típicos de reflujo. Son útiles en el manejo de los síntomas repentinos u ocasionales y no deben ser usados como tratamiento único en pacientes con ERGE.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Estos fármacos son, posiblemente, los que con mayor frecuencia se emplean para el alivio sintomático del reflujo ocasional o repentino. Su efecto es local, neutralizando el ácido y evitando el contacto con la mucosa esofágica. El alginato es un polímero de polisacáridos naturales que en combinación con bicarbonato y en un medio ácido se precipita como gel viscoso que flota y ejerce un mecanismo de barrera entre el contenido gástrico y la superficie del esófago<sup>105</sup>. Las formulaciones de antiácidos solos o en combinación con alginato son muy utilizadas, debido a su disponibilidad y rápido efecto en el control de síntomas<sup>106</sup>. Varias publicaciones han intentado demostrar su efectividad en el alivio sintomático e incluso en la prevención de recaídas, pero la gran mayoría son estudios abiertos y de baja calidad<sup>105,107</sup>. Los estudios de mejor calidad, aleatorizados y comparativos han demostrado que su efectividad en la cicatrización de la esofagitis no es mayor que la del placebo aún a altas dosis<sup>108</sup>.

**48. El sucralfato ha demostrado lograr la cicatrización de la esofagitis en estudios clínicos de baja calidad, por lo que su empleo no puede ser recomendado.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

El sucralfato es un agente protector de la mucosa que bloquea la difusión del ácido e inhibe la acción erosiva de la pepsina y la bilis por lo que ha sido empleado en diversos padecimientos digestivos incluyendo la ERGE<sup>109</sup>. Algunos estudios abiertos comparativos con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (ARH<sub>2</sub>) y antiácidos han demostrado que el sucralfato logra cicatrización de la esofagitis en 31,00% a 64,00% de los pacientes luego de 6 a 8 semanas de tratamiento<sup>110-112</sup>, pero estudios dirigidos en pacientes con esofagitis más grave, muestran eficacia apenas por arriba del placebo y a la par de la obtenida con procinéticos<sup>113</sup>. Por lo anterior, en el momento actual y a la luz de la eficacia de los IBP, el sucralfato no puede ser recomendado en el tratamiento de la ERGE.

**49. Los procinéticos mejoran los síntomas de algunos pacientes con ERGE pero su efectividad en la cicatrización de las erosiones es menor que la de los ARH<sub>2</sub> o IBP. Pueden ser útiles si existen síntomas concomitantes que sugieran retraso del vaciamiento gástrico (llenura, saciedad temprana o dolor epigástrico posprandial). Al prescribirse deben tomarse en cuenta los posibles efectos adversos cardiovasculares y en el sistema nervioso central.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Las alteraciones en la peristalsis esofágica y el retraso en el vaciamiento gástrico se pueden observar en algunos pacientes con ERGE<sup>114</sup>. Los procinéticos incrementan la presión del EEI, estimulan la peristalsis esofágica, favorecen el vaciamiento gástrico y reducen la exposición del esófago al ácido. La sobreposición entre la dispepsia y la ERGE es frecuente por lo que algunos de estos pacientes, particularmente aquellos con dismotilidad, pueden beneficiarse del tratamiento con procinéticos<sup>115,116</sup>. Una revisión sistemática que incluyó 18 estudios clínicos controlados y comparativos proporcionó evidencia de moderada calidad, acerca de que los procinéticos mejoran los síntomas de pacientes con esofagitis y evidencia de baja calidad acerca de que favorecen la cicatrización de la esofagitis<sup>117</sup>. Un meta-análisis que incluyó 3 estudios clínicos controlados comparativos contra placebo y 198 pacientes con ERGE no mostró efecto benéfico del tratamiento con procinéticos en la cicatrización de la esofagitis erosiva<sup>118</sup>. Por otro lado, algunos procinéticos han sido asociados a efectos adversos cardiovasculares y del sistema nervioso central, lo que ha limitado su empleo en grupos de riesgo<sup>119-121</sup>. Los agentes procinéticos de más reciente desarrollo han mostrado un mejor perfil de seguridad y es posible que tengan un efecto benéfico en el control sintomático de pacientes con ERGE solos o en combinación con IBP<sup>122-124</sup>. Sin embargo, se requieren más y mejores estudios con estos nuevos agentes.

**50. La efectividad de los ARH<sub>2</sub> en la cicatrización de la esofagitis es superior a la observada con placebo, antiácidos y sucralfato pero menor a la obtenida con los IBP. Los ARH<sub>2</sub> no deben recomendarse en pacientes con esofagitis grave ni usarse por periodos prolongados ya que el desarrollo de tolerancia puede reducir su efectividad.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El tratamiento más común y efectivo en la ERGE es la inhibición de la secreción del ácido<sup>125</sup>. Los ARH<sub>2</sub> disminuyen la producción del ácido gástrico y varios estudios comparativos con placebo han demostrado que logran una mejoría sintomática, una buena respuesta en el alivio completo de los síntomas y disminuyen los episodios que ameritan rescate con antiácidos. La eficacia en lograr la cicatrización de la esofagitis es mayor a la obtenida con placebo y antiácidos, pero menor que con IBP y se relaciona con la gravedad de las lesiones. Los estudios realizados con estos fármacos hace más de 2 décadas han demostrado que la cicatrización de las lesiones se logra en menos de la mitad de los casos con esofagitis erosiva leve y que su efecto es insuficiente en la esofagitis grave<sup>126-128</sup>. Por otro lado, el tratamiento con ARH<sub>2</sub> tiene algunas desventajas en comparación con el uso de IBP como la breve duración de su acción, la inhibición incompleta de la secreción ácida y el desarrollo de tolerancia. Esto último consiste en una actividad antisecretora progresivamente atenuada manteniendo las mismas dosis de

ARH<sub>2</sub><sup>129,130</sup>, y se cree que es debida a cambios adaptativos en la producción del ácido que son estimulados por acetilcolina, gastrina o ambos. Esto puede revertirse parcialmente incrementando las dosis, administrándolos con mayor frecuencia o en forma intermitente<sup>131</sup> con un impacto negativo en la adherencia al tratamiento. La tolerancia a los ARH<sub>2</sub> posiblemente explique el porqué la mayoría de los pacientes con ERGE persiste con síntomas, luego de recibirlos por un tiempo prolongado y no se logra mejoría al duplicar las dosis<sup>132</sup>.

**51. Los IBP son los fármacos más efectivos para el tratamiento de la ERGE. Su efectividad es mayor para el control de la pirosis que para la regurgitación, para el control de los síntomas nocturnos y en ERGE erosiva.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Los IBP son los fármacos que causan la supresión más profunda del ácido gástrico y este efecto se traduce en una mayor eficacia en el control de síntomas y en la cicatrización de la esofagitis. Los IBP han demostrado lograr un alivio sintomático 2 veces más rápido y completo en comparación con ARH<sub>2</sub><sup>113</sup>. Un meta-análisis que incluyó 26 estudios clínicos controlados y comparativos entre IBP y ARH<sub>2</sub> o ARH<sub>2</sub> más procinético, demostró un mayor beneficio con el uso de IBP para la cicatrización de la esofagitis<sup>133</sup>. También han demostrado ser superiores a ARH<sub>2</sub>, procinéticos, sucralfato y placebo en la prevención de recaídas mediante su administración a largo plazo<sup>134</sup>. Diversos estudios han mostrado la utilidad de los IBP en el control del reflujo nocturno, logrando un mejor control de la pirosis, calidad del sueño, productividad laboral y funcionalidad<sup>135-138</sup>. Sin embargo, a pesar de ser considerados la mejor alternativa en el tratamiento médico de la ERGE, los IBP no logran control adecuado de todos los síntomas de la enfermedad. Una revisión reciente demostró que la ganancia terapéutica con el uso de IBP sobre placebo u otros fármacos para el alivio de la regurgitación es modesta y considerablemente menor a la obtenida para el control de la pirosis<sup>135</sup>.

**52. A pesar de haber diferencia en la potencia, la rapidez de acción y la duración de su efecto, los diferentes IBP (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol y dexlansoprazol) son un grupo de fármacos con efectividad clínica similar en el control de síntomas y la cicatrización de las erosiones en los pacientes con ERGE.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Estudios comparativos han demostrado que los diferentes IBP tienen eficacia similar en el tratamiento de la ERGE. Una revisión sistemática que incluyó 38 estudios que evaluaron tratamiento agudo y 15 estudios que evaluaron tratamiento de mantenimiento demostró eficacia similar del omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol en términos de control de síntomas, tasa de cicatrización y recaídas<sup>139</sup>. Existe evidencia acerca del mejor control de la acidez gástrica con la administración algunos IBP<sup>140,141</sup>. También existen estudios que han mostrado diferencias estadísticas a favor de distintos IBP en términos de rapidez de acción y control de síntomas<sup>142-146</sup>. Sin embargo, la relevancia clínica de estas diferencias estadísticas es controversial ya que los mismos estudios coinciden en mostrar una efectividad similar en la cicatrización de la esofagitis.



**53. El tratamiento con IBP puede fallar en algunos pacientes debido a que sus síntomas no son causados por reflujo ácido.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

El alivio completo de los síntomas de la ERGE mediante la administración de anti-secretores se considera la prueba de que tales síntomas son causados por el ácido<sup>147</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han acumulado informes acerca del aumento de la prevalencia de falla al tratamiento con IBP y se estima que 10,00%-40,00% de los pacientes con ERGE persisten sintomáticos a pesar de recibir tratamiento a dosis estándar de estos fármacos<sup>147-149</sup>. Ante esto, es frecuente que el médico opte por duplicar la dosis del IBP lo que habitualmente no mejora la respuesta<sup>150</sup>. Varios mecanismos se han propuesto como causa de síntomas persistentes en este grupo de enfermos: reflujo no ácido, reflujo duodeno-gastro-esofágico e hipersensibilidad visceral, entre otros<sup>151</sup>. Aquellos pacientes que no responden al tratamiento con IBP a dosis y por tiempo adecuado requieren de evaluación diagnóstica apropiada en búsqueda de un diagnóstico alternativo<sup>152</sup>.

**54. Se ha informado acerca de efectos colaterales asociados al tratamiento con IBP (desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad, mayor frecuencia de infecciones entéricas -incluyendo *Clostridium difficile* (*C. difficile*)-, fractura de cadera, mala-absorción de cobalamina e hipomagnesemia) e interacciones con medicamentos (clopidogrel). Sin embargo, hasta el momento no existen indicaciones precisas para limitar su uso en pacientes con ERGE. Se están realizando investigaciones especialmente diseñadas para establecer la posible relación causa-efecto.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

Los IBP se consideran un grupo de fármacos efectivos y seguros, pero su prescripción a un gran número de enfermos por periodos prolongados debido a la cronicidad de los padecimientos ha llamado la atención hacia el desarrollo de posibles efectos indeseables e interacciones farmacológicas. La inhibición del ácido gástrico elimina un mecanismo de defensa contra la ingestión de algunas bacterias y esporas, incrementando el riesgo de infecciones gastrointestinales incluyendo infección por *C. difficile*<sup>153</sup> y neumonías adquiridas en la comunidad aunque no de neumonías nosocomiales<sup>154</sup>. La misma supresión del ácido puede resultar en una disminución en la absorción intestinal del calcio, lo que se ha asociado a un incremento aparente en el riesgo de fractura de cadera y vértebras<sup>155</sup>. La hipomagnesemia ha sido reconocida como una complicación rara pero potencialmente grave del uso de IBP, pero no ha sido aclarado si es debida a una absorción deficiente o un incremento en la pérdida de este ión<sup>156</sup>. El consumo de IBP puede causar mala-absorción de cobalamina<sup>157</sup>. Recientemente, algunos estudios han sugerido que el uso concomitante de clopidogrel e IBP puede estar asociado a un incremento de eventos cardiovasculares e infarto del miocardio, aunque la evidencia disponible muestra que esta asociación no afecta la mortalidad<sup>158,159</sup>. El estudio de mejor calidad disponible hasta ahora no mostró diferencia entre placebo y omeprazol, en cuanto a riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tomando clopidogrel<sup>160</sup>. A pesar de lo anterior, no existen

indicaciones precisas para limitar el empleo de los IBP en pacientes con ERGE y se han publicado diversas revisiones críticas sobre el tema que destacan la importancia sobre la correcta indicación y uso de la IBP, así como la detección de factores de riesgo potenciales<sup>161-164</sup>. Se están realizando investigaciones diseñadas para establecer la posible relación causa-efecto.

**55. Los individuos con pirosis y regurgitaciones ácidas esporádicas, sin manifestaciones de alarma ni factores de riesgo, pueden controlar sus síntomas con antiácidos, ARH<sub>2</sub> o IBP, así como con modificaciones de dietéticas y cambios en el estilo de vida.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Todos los fármacos antisecretores y antiácidos se consideran seguros y efectivos en el tratamiento de los síntomas leves e infrecuentes de la ERGE pero su efectividad es limitada en síntomas graves, esofagitis erosiva, complicaciones y malestares que reducen la calidad de vida<sup>165,166</sup>. Aunque los pacientes deben ser instruidos acerca de los factores dietéticos y del estilo de vida que pueden incrementar sus malestares, estas generalmente proporcionan un inadecuado control sintomático como medidas aisladas<sup>167</sup>. Es una tarea primordial del médico identificar desde la visita inicial la posible existencia de síntomas o signos de alarma o factores de riesgo que indiquen ERGE grave y sus complicaciones.

**56. Aquellos pacientes con pirosis y regurgitaciones ácidas frecuentes (2 o más veces por semana), como síntomas predominantes o exclusivos, de reciente inicio, sin síntomas o signos de alarma ni factores de riesgo, pueden recibir tratamiento con IBP por 4 semanas.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Las pirosis y regurgitaciones son los síntomas cardinales de la ERGE y es razonable establecer el diagnóstico cuando estos síntomas se presentan en forma predominante o exclusiva<sup>168</sup>. Igualmente es razonable pensar que el reflujo es la causa de los síntomas cuando se logra una buena respuesta al tratamiento con antisecretores. El inicio reciente de los síntomas así como la ausencia de datos de alarma y factores de riesgo permite discriminar a los pacientes con ERGE complicada. No existe duda respecto a que todo paciente con datos de alarma (disfagia, hemorragia, anemia, pérdida de peso involuntaria) debe ser estudiado en forma inmediata. Sin embargo, una importante proporción de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no tiene lesiones en la endoscopia. En tales condiciones, el tratamiento empírico con IBP ha demostrado que puede ser la forma más precisa y costo-efectiva de diagnosticar la ERGE<sup>169</sup>. En los pacientes tratados en forma empírica, el beneficio obtenido con los IBP es más pronunciado comparado con los ARH<sub>2</sub><sup>170</sup>.

**57. Los pacientes con esofagitis erosiva leve (grado A-B de Los Ángeles) deben recibir tratamiento con IBP por 8 semanas y aquellos con esofagitis erosiva grave (grado C-D) deben recibir tratamiento con IBP por 12 semanas.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Numerosos estudios han demostrado que los IBP logran el mejor control de los síntomas y la tasa más alta de cicatrización de las erosiones en la ERGE<sup>171</sup>. Su mayor efectividad



se observa a mayor duración del tratamiento. La administración de IBP durante 4 semanas permite alcanzar un control suficiente de los síntomas por lo menos en la mitad de pacientes con ERGE y logra la cicatrización de las erosiones esofágicas en al menos 2 terceras partes de enfermos<sup>172-174</sup>. Cuando el tratamiento se extiende por 8 semanas el control sintomático se logra en más del 80,00% de los pacientes y la cicatrización de las lesiones en más del 90,00%<sup>175-177</sup>. Estudios enfocados en el tratamiento de esofagitis grave han demostrado que la cicatrización se logra en alrededor del 85,00% de los pacientes después de 8 semanas<sup>175,178,179</sup> por lo que en este subgrupo el tratamiento más prologado es razonable<sup>180</sup>.

**58. Los pacientes con ERNE deben recibir tratamiento con IBP por 4 a 8 semanas y aquellos que no responden a un tratamiento con IBP a dosis correctas, con horario y apego apropiados, deben ser reevaluados ante otras posibles causas de sus síntomas incluyendo pirosis funcional.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Múltiples estudios han demostrado una menor eficacia de los IBP en el control de los síntomas de pacientes con ERNE en comparación con la observada en enfermos con esofagitis erosiva. Aún así, los IBP han demostrado ser la mejor alternativa en costo-eficacia en el tratamiento de la ERNE<sup>181,182</sup>. La recomendación más aceptada es iniciar con tratamiento a dosis estándar de IBP por un tiempo adecuado confirmando que la dosis y el consumo del medicamento sea apropiado, pues se sabe que a los pacientes con ERNE les toma más tiempo lograr control de sus síntomas<sup>183,184</sup>. Si durante este periodo no se logra alivio, es una práctica común incrementar la dosis y dividirla en 2 tomas aunque no existe evidencia suficiente que apoye esta conducta. Algunos estudios han sugerido que añadir procinéticos al tratamiento con IBP puede ser útil en aquellos pacientes con síntomas dispépticos concomitantes, principalmente de tipo dismotilidad<sup>185,186</sup>. Los pacientes tratados con procinéticos idealmente deben tener gastroparesia comprobada. Esto puede deberse a que el grupo con ERNE es heterogéneo y existen diversas causas de los síntomas diferentes al reflujo ácido que deben ser consideradas<sup>187,188</sup>.

**59. Los pacientes con síndromes extraesofágicos con asociación establecida con la ERGE deben recibir tratamiento con dosis doble (dividida) de IBP por al menos 12 semanas.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

El tratamiento médico del reflujo presuntamente asociado a tos, laringitis, asma y erosiones dentales ha mostrado resultados inciertos e inconsistentes<sup>189-191</sup>. Su éxito se relaciona directamente con qué tan fuerte es la asociación entre el reflujo y las manifestaciones extraesofágicas<sup>192,193</sup>. La tos crónica, la laringitis y el asma son entidades multifactoriales y habitualmente el reflujo es un factor desencadenante o agravante. Debido a su baja morbilidad y accesibilidad, el tratamiento empírico con IBP se ha convertido en una parte del manejo habitual de estos padecimientos<sup>194</sup>. La recomendación actual es tratar a estos pacientes con doble dosis, dividida, de IBP por 8 a 12 semanas y considerar otras posibles causas de los síntomas en aquellos que no respondan<sup>195</sup>.

**60. Se recomienda realizar endoscopia diagnóstica en pacientes en quienes se planea dar tratamiento a largo plazo.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 70,00%; B (acuerdo con reservas menores) 20,00%; C (acuerdo con reservas mayores) 5,00%; F (totalmente en desacuerdo) 5,00%.*

La endoscopia proporciona información acerca de la variedad fenotípica a la que pertenece el paciente con ERGE, lo que tiene implicaciones en su manejo futuro pues se sabe que la ERGE es un padecimiento relativamente estable a lo largo del tiempo<sup>196</sup>. Un estudio realizado en más de 2.300 pacientes con ERGE, sin tratamiento médico antes de la endoscopia basal, que lo recibieron de acuerdo a la intensidad de sus síntomas y que fueron evaluados con un segundo estudio endoscópico (promedio 7 años más tarde) demostró que la mucosa esofágica permanecía sin cambios en el 67,00%, mejoraba en 21,00% y empeoraba en 11,00%<sup>197</sup>. En otro estudio más reciente, luego de recibir esomeprazol por 2-8 semanas y alcanzar la cicatrización de las lesiones (ERGE erosiva) o el control sintomático adecuado (ERNE), una cohorte de pacientes fue tratada a discreción por su médico y seguida durante 5 años<sup>198</sup>. La mayoría de los enfermos permanecieron estables o mejoraron la esofagitis, mientras que 5,90% de los pacientes con ERNE, 12,10% con esofagitis grado A/B de Los Ángeles y 19,70% con esofagitis C/D en quienes no se había detectado esófago de Barrett progresaron en sus lesiones durante el seguimiento. Así, la endoscopia puede ayudar a predecir la evolución futura en una alta proporción de los enfermos.

**61. El tratamiento "continuo" se define como el consumo diario de medicamento por tiempo indefinido para prevenir o reducir la recurrencia de síntomas o erosiones.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 100%.*

Una vez logrado el control de los síntomas y la cicatrización de las lesiones, una proporción de los pacientes requerirá un tratamiento para mantener la remisión de la ERGE. El tratamiento continuo es una forma eficaz para el control de los síntomas y para prevenir la recaída de esofagitis a largo plazo<sup>199</sup>. Esta forma de tratamiento puede ser necesaria en pacientes con esofagitis erosiva grave y en aquellos cuyos síntomas son particularmente difíciles de manejar<sup>200</sup>. Se ha demostrado que una pequeña proporción de pacientes con esofagitis erosiva grave pueden presentar recaída de las lesiones en forma asintomática<sup>201</sup>. Debido a la creciente preocupación sobre el uso y el abuso de los fármacos antisecretorios<sup>202</sup>, esta forma de terapia debe ser evaluada considerando los beneficios y los costos, seleccionando adecuadamente a los enfermos que se beneficiarán de ella.

**62. El tratamiento "intermitente" se define como el consumo diario de medicamento por periodos de tiempo establecidos (2-8 semanas) para resolver la recaída sintomática o la reparación de erosiones.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Numerosos estudios han demostrado que la estrategia intermitente es efectiva para lograr un control sintomático aceptable además de ayudar a disminuir los costos del tratamiento a largo plazo. Se especula que un porcentaje importante de los pacientes con ERGE pueden beneficiarse

de esta estrategia, sin embargo el número exacto no se conoce<sup>203</sup>.

**63. El tratamiento "a libre demanda" se define como el consumo de medicamento, iniciado por el propio paciente, por el tiempo necesario para resolver la recaída sintomática, y suspendido por él mismo al lograr el alivio deseado.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 80,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%; D (desacuerdo con reservas mayores) 5,00%.*

No todos los pacientes con ERGE requieren de un tratamiento continuo de mantenimiento a dosis completas de IBP<sup>203</sup>. Muchos sujetos con ERGE pueden abandonar el tratamiento por periodos variables de tiempo, luego de lograr control sintomático o cicatrización de las lesiones, hasta presentar una recaída. Por otro lado, una proporción sustancial de pacientes bajo tratamiento continuo con IBP carece de una indicación clara y precisa para este tipo de terapia, lo que da lugar a una reducción razonada de su tratamiento<sup>204</sup>. Aunque no ha sido claramente definido en la literatura, el tratamiento "intermitente" se refiere al uso por periodos pre-definidos del antisecreto, que se inicia tras la reaparición de los síntomas, en forma dirigida por un médico o por el propio paciente. El tratamiento "a libre demanda" siempre es dirigido por el paciente en base a sus necesidades, quien lo inicia cuando los síntomas reaparecen y lo toma hasta lograr alivio. Los sujetos con ERNE, ERGE leve o recaídas sintomáticas infrecuentes pueden tomar tratamiento en forma "intermitente" o "a libre demanda"<sup>205,206</sup>, pero estas estrategias no son recomendables en pacientes con esofagitis grave<sup>207</sup>. Algunos expertos recomiendan emplear la terapia intermitente por periodos de 2-4 semanas en los pacientes que tienen claras recaídas y remisiones, mientras que la terapia a libre demanda es más adecuada para aquellos con síntomas irregulares. Un estudio de cohorte realizado en más de 4 mil pacientes demostró que el riesgo de desarrollar estenosis péptica es 8 veces mayor entre los pacientes con esofagitis en comparación con la población control y la mayoría de estas lesiones se desarrolla en los diez años posteriores al diagnóstico de esofagitis<sup>209</sup>.

**64. Debido a la naturaleza crónica y recurrente de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con ERGE en cualquiera de sus variedades requerirá alguna forma de tratamiento a largo plazo (intermitente, a demanda o continuo).**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

La ERGE es una enfermedad crónica y muchos pacientes presentan recaída cuando la terapia es suspendida, por lo que el tratamiento de mantenimiento a largo plazo ha surgido como un tópico importante. En un estudio recientemente publicado, sólo el 60,00% de los pacientes con ERGE seguidos luego de 10 años, se encontraban en remisión clínica con o sin tratamiento médico<sup>210</sup>. Es apropiado considerar el tratamiento a largo plazo en todos aquellos pacientes con una buena respuesta al tratamiento con IBP, sea continuo, intermitente o a libre demanda<sup>211</sup>. La implementación de estas formas de tratamiento implica el conocimiento de la respuesta inicial, así como una evaluación cuidadosa y apropiada del candidato. En la práctica, los pacientes reciben la dosis más baja que sea eficiente

para el control de los síntomas, pero no existe información que avale esta conducta. Un estudio que evaluó la eficacia de dosis doble, dosis estándar o administración en días alternos de esomeprazol para el tratamiento a largo plazo de pacientes con ERGE, demostró que la dosis estándar es la más efectiva para reducir la exposición del esófago al ácido<sup>212</sup>.

**65. En los pacientes con ERNE, el tratamiento intermitente y a libre demanda son modalidades efectivas, asociadas a mejoría en la calidad de vida y a menor costo.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 95,00%; B (acuerdo con reservas menores) 5,00%.*

Ambas modalidades de tratamiento a largo plazo han sido comparadas en estudios clínicos controlados contra placebo y ha demostrado reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los enfermos<sup>213,214</sup>. Antiácidos, alginato, ARH<sub>2</sub> e IBP tiene utilidad demostrada en comparación con placebo cuando se administran "a libre demanda" pero los IBP son los más eficaces<sup>215</sup>. También se han realizado análisis comparativos de costo-efectividad entre ambas estrategias sin encontrar diferencia estadísticamente significativa<sup>208,216,217</sup>. A pesar de lo anterior, el tratamiento "a libre demanda" ha ido ganando las preferencias posiblemente por ser dirigido por el propio paciente y haber demostrado menor costo en algunos estudios.

**66. El papel de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la ERGE es controversial. Existen datos epidemiológicos que demuestran que su erradicación puede incrementar la secreción de ácido y favorecer el desarrollo de ERGE, mientras que otros estudios indican que la infección se asocia con una menor gravedad de la ERGE y sus complicaciones.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 85,00%; B (acuerdo con reservas menores) 15,00%.*

Este tema continúa sin una definición clara a pesar del tiempo que ha estado en discusión. Los argumentos a favor y en contra sobre la participación o no del *H. pylori* en la fisiopatogenia de la ERGE son muy diversos pero ninguna de las posturas ha logrado demostrar categóricamente esta asociación<sup>218</sup>.

**67. La erradicación de la bacteria en todos aquellos pacientes que recibirán tratamiento a largo plazo con IBP es una recomendación de expertos sustentada en evidencia no concluyente. La ERGE no debe ser un factor decisivo para erradicar o no al *H. pylori*.**

*Nivel de acuerdo: A (totalmente de acuerdo) 90,00%; B (acuerdo con reservas menores) 10,00%.*

La relación entre el *H. pylori* y la ERGE es compleja y no ha sido entendida completamente, por lo que sigue siendo controversial en muchos aspectos<sup>218</sup>. El punto central de influencia de la bacteria en la ERGE radica en cómo afecta la secreción del ácido durante la infección y tras su erradicación. La infección con cepas cagA positivas ha sido relacionado con esofagitis de menor gravedad posiblemente debido a la hipoclorhidria secundaria a pangastritis. Los datos epidemiológicos muestran una relación inversa entre la infección por esta bacteria y la gravedad de la esofagitis y complicaciones de la ERGE<sup>219</sup>, pero los estudios de erradicación de la bacteria en pacientes con ERGE no han demostrado que los síntomas por esta enfermedad

empeoren<sup>220</sup>. La erradicación del *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica se ha asociado a un mayor riesgo de padecer ERGE cuando se compara con pacientes no tratados<sup>221</sup>, pero también se ha documentado que no existe asociación entre ambos hechos<sup>222,223</sup>.

Por otro lado, existe la preocupación acerca de que la inhibición prolongada del ácido gástrico en pacientes infectados con *H. pylori* pueda conducir al desarrollo de gastritis atrófica y cáncer. Incluso se ha sugerido erradicar la bacteria en todos aquellos pacientes que recibirán tratamiento a largo plazo con IBP con la finalidad de eliminar este riesgo. Sin embargo, no existen hasta ahora estudios de calidad que avalen esta conducta<sup>224</sup> y se considera que la ERGE no debe ser un factor en la toma de decisiones para erradicar o no a la bacteria.

## Conclusión

La constante investigación básica y clínica a nivel mundial ha proporcionado los elementos suficientes para que el conocimiento de la ERGE sea más objetivo y preciso. En los últimos años se han visto cambios en la presentación fenotípica, la aparición de subgrupos especiales de pacientes y la respuesta a los medicamentos. Los avances tecnológicos han permitido descubrir cambios incipientes a nivel celular, incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas. Los estudios recientes han demostrado que solamente un subgrupo pequeño de pacientes con manifestaciones extraesofágicas realmente tienen asociación con la presencia de reflujo gastroesofágico, sobre todo relacionado a la presencia de síntomas típicos. En el resto de los pacientes se recomienda buscar otro origen de los síntomas. Aunque existen aún muchos retos en el manejo y mejoría de la calidad de vida de los pacientes, estamos convencidos que la gastroenterología está en el camino. Este es un esfuerzo honesto y de alta calidad que la gastroenterología mexicana pone a la disposición de todos para facilitar la actualización de conocimientos y la homogeneidad en conceptos y algoritmos de diagnóstico y tratamiento en beneficio de todos los pacientes.

## Declaraciones

La elaboración de este Consenso Mexicano de la ERGE contó con el patrocinio de Laboratorio Astra-Zeneca y contó con el aval de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Toda la organización y logística de las reuniones estuvieron a cargo de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y se contó con el apoyo económico del laboratorio AstraZeneca, el cual no participó en la elaboración de los enunciados, procesos de votación, redacción del documento ni en el proceso editorial.

## Conflictos de intereses

Alejandra Noble Lugo: Ponente Takeda, AstraZeneca, Alfa Wasserman y Menarini; Ana Teresa Abreu y Abreu: Ponente Takeda, Sanofi-Aventis; Carnot y Medley; Aurelio López-Colombo: Ponente de Takeda, Alfa-Wasserman y Janssen; Edgardo Suárez Morán: Ponente de Takeda y Janssen; Francisco Esquivel Ayanegui: Takeda, AstraZeneca Menarini y

Glaxo-SmithKlein; Francisco Huerta Iga: Consejero de Takeda, Ponente de Takeda AstraZeneca, Menarini y Glaxo-SmithKlein; Jorge Pérez Manauta: Consejero Takeda y Ponente Menarini; José Luis Tamayo de la Cuesta: Consejero y Ponente Takeda, AstraZeneca, Alfa Wasserman, Janssen; Ponente Menarini; José María Remes Troche: Consejero Takeda, Alfa Wasserman y Janssen, Ponente en Takeda, AstraZeneca y Bristol, Investigador Sanofi-Pasteur; José Ramón Nogueira de Rojas: Ponente de AstraZeneca, Menarini, Janssen; Julio César Soto Pérez: Ponente e Investigador Takeda; Luis F. Uscanga Domínguez: Consejero y Ponente AstraZeneca; Miguel Ángel Valdovinos Díaz: Consejero Takeda, Ponente Takeda, Given, Mayoly Spindler, Ferrer y Menarini, Investigador Takeda y Ferrer; Octavio Gómez Escudero: Ponente Takeda, AstraZeneca, Almirall y Carnot; Oscar Teramoto Matsubara: Ponente Takeda y Sanfer, Investigador Takeda; Ramón Carmona Sánchez: Consejero Takeda y Alfa-Wasserman, Ponente AstraZeneca; Raúl Bernal Reyes: Ponente AstraZeneca; Ricardo Raña Garibay: Consejero Takeda, Ponente Alfa-Wasserman y Menarini; Marina González Martínez: Ponente Janssen; Sergio Sobrino Cosío: Ponente Takeda. Los doctores Gonzalo Torres Villalobos, María Eugenia Icaza Chávez y Walter Kettenhoffen Enríquez no tienen conflictos de interés que manifestar.

## Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más profundo y sentido agradecimiento a todos los coordinadores y especialistas expertos que formaron parte de este grupo mexicano de la ERGE, en especial a la Dra. Alejandra Noble Lugo por su incansable labor en la redacción final de este artículo, así como a laboratorios Astra-Zeneca por su invaluable apoyo, sin el cual no hubiera sido posible la elaboración de este consenso.

## Bibliografía

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
2. Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E, et al. Gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology Mexican association consensus. Mexican group for the GERD study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002;67:216–23.
3. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125:1670–7.
4. Revicki DA, Wood M, Maton PN, et al. The impact of gastroesophageal disease on health-related quality of life. *Am J Med*. 1998;104:252–8.
5. Shaw MJ, Adlis S, Beebe T, et al. When does heartburn become a disease? *Gastroenterology*. 1998;114:G1166.
6. Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, et al. Quality of life in a general adult population with gastro-esophageal reflux symptoms and/or esophagitis: A report from the Kalixanda study. *Gastroenterology*. 2003;124:A168.
7. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335:205–8.
8. Jones RH, Hungin APS, Phillips J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Europe: Clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract*. 1995;1:149–54.

9. Moayyedi P, Axon ATR. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3122–5.
10. Vakil NB, Lauritsen K, Junghard O, et al. Esomeprazole provides more effective maintenance therapy following healing of erosive esophagitis in patients with dysphagia at baseline compared with lansoprazole. *Gastroenterology.* 2003;124 4 Suppl. 1:A.542–3.
11. Hershcovici T, Jha LK, Cui H, et al. Night-time intraoesophageal bile and acid: a comparison between gastrooesophageal reflux disease patients who failed and those who were treated successfully with a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:837–44.
12. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24 Suppl. 2:10–6.
13. Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1797–803.
14. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Ruiz JC, et al. Perception of symptoms with minimal reductions of esophageal pH in patients with erosive and non-erosive GERD. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69:30–6.
15. Remes-Troche JM. The hypersensitive esophagus: pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:417–26.
16. Lembo AJ. Visceral hypersensitivity in noncardiac chest pain. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:55–60.
17. Meyer JH, Lembo A, Elashoff JD, et al. Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. *Gut.* 2001;49:624–8.
18. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997;113:755–60.
19. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastro-esophageal reflux: A population based study of young adults in three European countries. *Chest.* 2002;121:158–63.
20. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastro-esophageal reflux: A population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112:1448–56.
21. Eslick GD, Jones M, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: Prevalence, risk-factors, impact and consulting- a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1115–24.
22. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: A placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:979–83.
23. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope.* 2001;111:2147–51.
24. Harding S, Kiljander T, Field S, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg twice daily for 16 weeks in adults with asthma: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2005;128 Suppl. 2:A61.
25. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis.* 2004;22:100–7.
26. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease- should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1901–9.
27. Tefera L, Fein M, Ritter MP, et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastro-esophageal reflux disease? *Am Surg.* 1997;63:933–6.
28. Johnson F, Joelsson B, Gudmundsson K, et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:714–8.
29. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:639–43.
30. Uscanga-Domínguez L, Tamayo de la Cuesta JL, Esquivel-Ayanegui F, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Definición, fisiopatogenia y riesgo. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75:112–4.
31. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's esophagus: Endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:735–42.
32. Sampliner RE. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1888–95.
33. Remes-Troche JM, Ramírez-Arias JF, Gómez-Escudero O, et al. Recommended endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus (BE) is a cost-effective strategy? *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71:46–54.
34. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis-a spectrum of disease or special entities? *Z Gastroenterol.* 2007;45:1156–63.
35. Soto Pérez JC, Icaza ME, Vargas F, et al. Non-erosive gastroesophageal reflux disease, Incidence of clinical forms, characteristics of esophageal exposure to acid and symptomatic correlations. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68:113–9.
36. Carmona-Sánchez R, Solana-Sentíes S, Esmer-Sánchez D, et al. La prevalencia de los diferentes grupos que integran la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70:6–13.
37. Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1459–65.
38. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid-refluxed human esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1996;111:1200–5.
39. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A, et al. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastro-esophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39:199–205.
40. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastro-esophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:27–31.
41. El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in *Helicobacter pylori*-negative patients with gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:899–904.
42. Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut.* 2005;54:40–5.
43. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, et al. Metaanalysis: The diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1045–52.
44. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:825–31.
45. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology.* 2002;123:461–7.
46. Farup C, Kleinman L, Sloan S, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med.* 2001;161:45–52.
47. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1487–93.



48. Nzeako UC, Murray JA. Clinical implications of nocturnal gastroesophageal reflux. *Pract Gastroenterol.* 1994;28, 28D-28H.
49. Orr W. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:113-20.
50. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54:71-17.
51. Wong BCY, Kinoshita Y. Systematic Review on Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:398-407.
52. Fock KW, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: Update. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:8-22.
53. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:606174.
54. Schmulson M. Heartburn according to Rome II in Spanish-Mexico: gastroesophageal reflux must be ruled out. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:74-6.
55. Peralta-Pedrero ML, Lagunes-Espinosa AL, Cruz-Avelar A, et al. Frecuencia de síntomas de ERGE en adultos mayores que acuden a una unidad de medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45:447-82.
56. Cohen HB. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastr Latinoam.* 2005;16:115-6.
57. Quigley EMM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17 Suppl. 2:43-51.
58. Kharilas P, Shi G, Manka M, et al. Increased frequency of transient lower sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;118:688-95.
59. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, et al. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:719-32.
60. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3745-9.
61. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, et al. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:1313-7.
62. Kulig M, Nocon M, Vieth M, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:580-9.
63. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122:55-9.
64. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1243-50.
65. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140:518-27.
66. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, et al. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131:390-401.
67. Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:454-64.
68. Pan JJ, Levine MS, Redfern RO, et al. Gastroesophageal reflux: comparison of barium studies with 24-h pH monitoring. *Eur J Radiol.* 2003;47:149-53.
69. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review: clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology.* 2005;128:209-24.
70. Kahrilas PJ, Quigley EMM. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology.* 1996;110:1981-96.
71. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668-85.
72. Katzka DA, Paoletti V, Leite L, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: Testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2110-3.
73. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:283-9.
74. Valdovinos Díaz MA, Remes Troche JM, Ruiz Aguilar JC, et al. Successful esophageal pH monitoring with Bravo capsule in patients with gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69:62-8.
75. Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, et al. Comparison of the Bravo wireless and Digitrapper catheter-based pH monitoring systems for measuring esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1466-76.
76. Scarpulla G, Camilleri S, Galante P, et al. The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2642-7.
77. Remes-Troche JM, Ibarra-Palomino J, Carmona-Sánchez RI, et al. Performance, tolerability, and symptoms related to prolonged pH monitoring using the Bravo system in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2382-6.
78. Ahmed T, Vaezi MF. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15:319-31.
79. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope.* 2006;116:254-60.
80. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut.* 2004;53:1024-31.
81. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
82. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1956-63.
83. Singh S, Richter JE, Bradley LA, et al. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1402-8.
84. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: An improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology.* 1994;107:1741-5.
85. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firooz M, et al. Symptom association probability and symptom sensitivity index: Preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut.* 2005;54:1067-71.
86. Vaezi MF. Reflux Monitoring: On or Off Therapy? *Am J Gastroenterol.* 2011;106:183-5.
87. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1996;111:1192-9.
88. Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Wendel C, et al. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who

- were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2005–13.
89. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2299–306.
  90. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3–20.
  91. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:525–32.
  92. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:844–50.
  93. Becher A, El-Seragh HB. Mortality associated with gastroesophageal reflux disease and its non-malignant complications: a systematic review. *Scan J Gastroenterol.* 2008;43:645–53.
  94. Hungin APS, Hill C, Raghunath A. Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:331–42.
  95. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:618–27.
  96. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53:1730–5.
  97. Festi D, Scaioli E, Baldi F, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1690–701.
  98. Song JH, Chung SJ, Lee JH, et al. Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:54–60.
  99. Herrera-Lopez JA, Mejía-Rivas MA, Vargas-Vorackova F, et al. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75:396–404.
  100. Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:807–11.
  101. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166:965–71.
  102. 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.
  103. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:372–8.
  104. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 (in press).
  105. Mandel KG, Daggly BP, Brodie DA, et al. Review article: alginate raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:669–90.
  106. Faaij R, Van Gerven J, Jolivet-Landreau I, et al. Onset of action during on-demand treatment with Maalox suspension or low-dose ranitidine for heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1605–10.
  107. Maton PN. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. *Clev Clin J Med.* 2003;70 Suppl. 5:551–70.
  108. Furman D, Mensh R, Winan G, et al. A double-blind trial comparing high dose liquid antacid to placebo and cimetidine in improving symptoms and objective parameters in gastroesophageal [abstract]. *Gastroenterology.* 1992;82:A1062.
  109. McCarthy DM. Sucralfate. *N Engl J Med.* 1991;325:1017–25.
  110. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med.* 1987;83:43–7.
  111. Hameeteman W, van de Boogaard DM, Dekker W, et al. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis: single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9:390–4.
  112. Laitinen S, Stahlberg M, Kairaluoma MI, et al. Sucralfate and alginate/antacid in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20:229–32.
  113. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997;112:1798–810.
  114. Penagini R, Bravi I. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:831–45.
  115. Manzotti ME, Catalano HN, Serrano FA, et al. Prokinetic drug utility in the treatment of gastroesophageal reflux esophagitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Open Med.* 2007;1:E171–80.
  116. Talley NJ. What the physician needs to know for correct management of gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl. 2:23–30.
  117. Song HJ, Choi KD, Jung HY, et al. Endoscopic reflux esophagitis in patients with upper abdominal pain-predominant dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2217–21.
  118. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD003244.
  119. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, et al. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1585–91.
  120. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:379–90.
  121. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute, Clinical Practice and Quality Management Committee American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1392–413.
  122. Kim Y, Kim T, Choi C, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11:4210–4.
  123. Cho Y, Choi M, Han H, et al. The effect of mosapride on esophageal motility and bolus transit in asymptomatic volunteers. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:286–92.
  124. Madan K, Ahuja V, Kashyap P, et al. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Dis Esophagus.* 2004;17:274–8.
  125. Malfertheiner P, Fass R, Quigley EM, et al. Review article: from gastrin to gastro-oesophageal reflux disease—a century of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:683–90.
  126. Koelz HR, Bircher R, Bretholz A, et al. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology.* 1986;91:1198–205.
  127. Koelz HR. Treatment of reflux esophagitis with H2-blockers, antacids and prokinetic drugs. An analysis of randomized clinical trials. *Scand J Gastroenterol.* 1989;156:25–36.
  128. Bell NJ, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33:118–24.
  129. Wilder-Smith C, Halter F, Ernst T, et al. Loss of acid suppression during dosing with H2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;4 Suppl. 1:15–27.

130. Colin-Jones DG. The role and limitations of H2-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl. 1:9-14.
131. Takahashi M, Katayama Y. Reversal of the tolerance phenomenon by the intermittent administration of a histamine H2-receptor antagonist. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1493-7.
132. Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:92-7.
133. Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003244.
134. Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003245.
135. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1914-22.
136. Johnson D, Crawley JA, Hwang C, et al. Clinical trial: esomeprazole for moderate-to-severe nighttime heartburn and gastro-oesophageal reflux disease-related sleep disturbances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:182-90.
137. Fass R, Johnson DA, Orr WC, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:421-31.
138. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1419-25.
139. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastro-oesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2001;23:998-1017.
140. Miner Jr P, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2616-20.
141. Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:531-9.
142. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:1392-8.
143. Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:990-5.
144. Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:757-63.
145. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:731-41.
146. Croxtall JD, Scott LJ. Dexlansoprazole modified release: in erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Drugs.* 2010;70:1593-601.
147. Fass R, Mackel C, Sampliner RE. 24-hour pH monitoring in symptomatic patients without erosive esophagitis who did not respond to antireflux treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:97-9.
148. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: protonpump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:79-94.
149. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:720-37.
150. Fass R, Murthy U, Hayden CW, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1595-603.
151. Dickman R, Boaz M, Shoshanna A, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:387-94.
152. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease- The Vavey NERD Consensus Group. *Digestion.* 2009;80:74-88.
153. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile Infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1011-9.
154. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2323-30.
155. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1209-18.
156. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27:180-5.
157. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1110-21.
158. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:810-23.
159. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2624-41.
160. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17.
161. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56:931-50.
162. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:624-31.
163. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology.* 2010;139:1115-27.
164. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs.* 2008;68:925-47.
165. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:143-53.
166. Armstrong D, Marshal JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:15-35.

167. Kitchin LI, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med.* 1991;151:448–54.
168. De Vault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190–200.
169. Vakil N. Review article: test and treat or treat and test in reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17 Suppl. 2:57–9.
170. van Pinxteren B, Numans ME, Lau J, et al. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gen Intern Med.* 2003;18:755–63.
171. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology.* 2000;118 2 Suppl. 1:59–31.
172. Dean BB, Gano Jr AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:656–64.
173. Armstrong D, Paré P, Pericak D, et al. 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. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2849–57.
174. Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol.* 1997;11 Suppl. B:66B–73B.
175. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:227–31.
176. Yaghoobi M, Padol S, Yuan Y, et al. Impact of oesophagitis classification in evaluating healing of erosive oesophagitis after therapy with proton pump inhibitors: a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:583–90.
177. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4467–72.
178. Laine L, Katz PO, Johnson DA. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive oesophagitis - the results of two double-blind studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:203–12.
179. Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:844–50.
180. Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, et al. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1461–9.
181. Habu Y, Maeda K, Kusuda T, et al. Proton pump inhibitor-first strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *J Gastroenterol.* 2005;40:1029–35.
182. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors. H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD002095.
183. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:131–7.
184. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, et al. Strategy for treatment of nonerosive reflux disease in Asia. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3123–8.
185. Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med.* 2010;49:1469–76.
186. Futagami S, Iwakiri K, Shindo T. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol.* 2010;45:413–21.
187. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19 Suppl. 1:28–34.
188. Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Dig Dis Sci.* 2011;56:90–6.
189. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332:11–7.
190. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646–54.
191. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, et al. Reflux and laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:686–92.
192. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:225–34.
193. Pace F, Pallotta S, Tonini M, et al. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1179–86.
194. Bansal A, Kahrilas PJ. Treatment of GERD complications (Barrett's Peptic Stricture) and extraesophageal syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:961–8.
195. Vaezi MF. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:271–7.
196. Fullard M, Kang JY, Neild P, et al. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:33–45.
197. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:398–404.
198. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care - the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:154–64.
199. Wang C, Hunt RH. Medical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:879–99.
200. Tytgat GN. Review article: management of mild and severe gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacol Ther.* 2003;17 Suppl. 2:52–6.
201. Tepes B, Stabuc B, Kocijancic B, et al. Maintenance therapy of gastroesophageal reflux disease patients with omeprazole. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:67–74.
202. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl. 2:S27–32.
203. Fennerty MB. Review article: alternative approaches to the long-term management of GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl. 3:39–44.
204. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl. 1:55–63.
205. Juul-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease:



- H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:207–12.
206. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:195–204.
  207. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:642–53.
  208. Bardhan KD. Intermittent and on-demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98 Suppl. 3:S40–8.
  209. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Munk EM, et al. Long-term complications to reflux disease in community practice. A 17-year cohort study of 4706 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1179–86.
  210. Loffeld SM, Dackus GM, Loffeld RJ. The long-term follow-up of patients with endoscopically diagnosed reflux oesophagitis with specific emphasis to complaints. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1122–6.
  211. Bixquert M. Maintenance therapy in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs.* 2005;65 Suppl. 1:59–66.
  212. Vasiliadis KV, Viazis N, Vlachogiannakos J, et al. Efficacy of three different dosages of esomeprazole in the long-term management of reflux disease: a prospective, randomized study, using the wireless Bravo pH system. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:308–13.
  213. Fass R, Delemos B, Nazareno L, et al. Clinical trial: maintenance intermittent therapy with rabeprazole 20 mg in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease - a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:950–60.
  214. Bytzer P, Blum AL. Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:389–98.
  215. Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease: economic considerations. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:565–76.
  216. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, et al. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:395–407.
  217. Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Østergaard JE, et al. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:907–15.
  218. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: What may be the relationship? *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:243–50.
  219. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. *Helicobacter pylori* Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in *Helicobacter pylori* Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:267–73.
  220. Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl. 1:32–40.
  221. Souza RC, Lima JH. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus.* 2009;22:256–63.
  222. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1007–13.
  223. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:733–44.
  224. Axon ATR. Personal view: to treat or not to treat? *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease - an alternative hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:253–61.