

Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Jorge A Olmos,¹ María Marta Piskorz,¹ Marcelo F Vela²

¹ División Gastroenterología. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² División Gastroenterología y Hepatología. Mayo Clinic. Arizona, Estados Unidos.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:160-172

Recibido: 18/04/2016 / Aprobado: 22/04/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 04/07/2016

Resumen

La ERGE es una enfermedad altamente prevalente en nuestro país. La misma conlleva una alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes con los consecuentes altos costos en salud. La comprensión de su fisiopatología es de fundamental importancia para el uso racional de los métodos diagnósticos y la implementación de la terapéutica apropiada en cada situación clínica. En esta revisión se trata a esta entidad en base a la mejor evidencia disponible, haciendo hincapié en los mecanismos fisiopatogénicos, la epidemiología, los métodos diagnósticos modernos y las normas de manejo actuales.

Palabras claves. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Gastroesophageal Reflux Disease Review (GERD)

Summary

GERD is a highly prevalent disease in our country. It has a deep impact in patient's quality of life, representing extremely high costs regarding health. The correct understanding of its pathophysiology is crucial for the rational use of diagnoses methods and the implementation of appropriate treatment adjusted to each individual case. In this review we evaluate this disorder based on the best available evidence, focusing in pathophysiological mechanisms, its epidemiology, modern diagnosis methods and current management standards.

Key words. Gastroesophageal reflux disease.

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

GERD: Gastroesophageal reflux disease.

ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.

ERE: Enfermedad por reflujo erosiva.

EEI: Esfínter esofágico inferior.

UGE: Unión gastroesofágica.

CD: Crura diafragmática.

DIS: Espacios intercelulares dilatados.

IMC: Índice de masa corporal.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Anti-H2: Antagonistas de los receptores de histamina-2.

NNT: Número necesario a tratar.

La ERGE ha sido definida de distintas formas a través del tiempo, algunas de las cuales han generado confusión y controversias. En los últimos años se han llevado a cabo distintos consensos basados en evidencias para tratar el tópico y dar una definición operativa y normas de manejo consensuadas. El primero fue el de GENVAL 99¹ y el último fue el "multicontinental" de Montreal en el 2006.² En éste se definió a la ERGE como aquel contenido gástrico que refluye al esófago y que genera síntomas molestos y/o complicaciones esofágicas o extraesofágicas. Recientemente se han establecido las guías de ERGE, las cuales tuvieron en cuenta la información previa y utilizaron el sistema GRADE³ para establecer los niveles de evidencia.⁴ En estas guías ERGE se define por consenso como los síntomas o las complicaciones resultantes del reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, la cavidad oral (incluida la laringe) o los pulmones. Asimismo, se subdivide en dos formas: la no erosiva (ERNE) (presencia de síntomas pero sin erosiones en el examen endoscópico) y la erosiva (ERE) (presencia de síntomas y erosiones en el examen endoscópico).⁴ Esto tiene como finalidad establecer diferentes fenotipos que conllevan distintas normas de manejo.

Correspondencia: Jorge A Olmos

Av Callao 875 piso 2do. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 911 5950-8794

Correo electrónico: jorge.a.olmos@gmail.com

Fisiopatología

Se sabe desde un principio que la ERGE es una entidad multifactorial, pero existió una tendencia entre los clínicos a explicarla como un concepto unidimensional. En un primer momento fue equiparada a la hernia hiatal, luego al esfínter esofágico inferior (EEI) hipotensivo y finalmente a las relajaciones transitorias del EEI. Actualmente se comprendió que todos estos elementos interactúan en la ERGE haciéndola una entidad multifactorial.⁵ En el modelo fisiopatológico actual, la ERGE resulta como consecuencia de la interacción de distintos factores en el tracto gastrointestinal superior. Entre ellos se incluyen el material gástrico (ácido, pepsina, sales biliares, enzimas pancreáticas) que es potencialmente nocivo para el esófago, la barrera antirreflujo en la unión gastroesofágica (UGE) que tiene como fin evitar el ascenso del contenido gástrico hacia el esófago, y mecanismos de defensa y reparación en el epitelio esofágico que contrarrestan los efectos de la exposición al ácido.⁶ Cuando la barrera antirreflujo se ve superada con frecuencia de tal manera que los mecanismos de defensa se vuelven insuficientes, el paciente desarrolla ERGE.

Barrera antirreflujo. La UGE está constituida por el EEI y la crura diafragmática (CD).⁵ Normalmente estas dos fuerzas actúan en una forma integrada y sinérgica. Hay que resaltar que la CD juega un rol fundamental en la prevención del reflujo inducido por esfuerzos y que las relajaciones transitorias del EEI son un mecanismo fisiopatogénico más frecuente que el EEI hipotensivo.⁷ La degradación mecánica de la UGE está conceptualizada como un continuo que comienza con alteraciones funcionales sutiles y termina con una hernia hiatal evidente. Los factores que interactúan en la alteración de la UGE tienen que ver con: la falla de sinergismo y/o la laxitud del anclaje entre el EEI-CD, un incremento en su distensibilidad como así también un incremento de la presión intrabdominal.⁵ Existen además factores de riesgo para la alteración de la UGE como la edad y la obesidad. La obesidad central promueve la aparición de ERGE por un aumento en la presión intraabdominal y el desarrollo de hernia hiatal.⁸⁻¹⁰ Además de esto, la grasa abdominal metabólicamente activa puede predisponer al desarrollo de esófago de Barrett y al adenocarcinoma del esófago a través de mecanismos independientes de la ERGE que promueven la progresión de la inflamación a metaplasia y neoplasia. Éstas incluyen alteraciones en los niveles de adipocinas, citoquinas y quemoquinas.^{5,11}

Factores gástricos. El retraso en el vaciamiento gástrico puede provocar reflujo debido a que el estómago está lleno durante más tiempo. Asimismo, el aumento en la presión intragástrica puede gatillar relajaciones transitorias del EEI.¹²

Por otro lado, se reconoce en la actualidad que el reflujo ácido que ocurre en el período postprandial inmediato tiene que ver con el llamado “acid pocket”. El mismo es consecuencia del *pool* de ácido que se encuentra en el estómago proximal por encima del quimo y que expone al esófago ante el fracaso de la barrera antirreflujo.¹³⁻¹⁵

Con respecto a la secreción ácida gástrica y de pepsina, a pesar que intuitivamente pensaríamos que está aumentada en la ERGE, varios estudios muestran que no es de relevancia y hasta está disminuida significativamente en algunos pacientes.¹⁶

Trastornos motores del esófago. Los trastornos en la motilidad del esófago están presentes en alrededor de un 30% de los pacientes con ERGE; la motilidad esofágica inefectiva es la alteración más prevalente.¹⁷ A pesar de la presencia de trastornos motores en algunos pacientes con ERGE, su relevancia como mecanismo patogénico todavía no es clara. De hecho, se debate si la alteración en la motilidad del esófago es un fenómeno primario o secundario a la inflamación.¹⁸

Saliva. La deglución de saliva promueve no sólo la peristalsis primaria sino que permite la neutralización del reflujo ácido dada la presencia de bicarbonato.¹⁹ Varias publicaciones reportaron que el flujo de saliva está disminuido en pacientes con ERGE.²⁰

Reflujo biliar. El rol del reflujo biliar en la fisiopatología de la ERGE ha sido subestimado. Sin embargo, existe suficiente evidencia que muestra que no sólo la cantidad sino también la composición del contenido refluído pueden ser importantes en la patogénesis de la ERGE. Varios estudios muestran que la concentración total de ácidos biliares en el aspirado del esófago está aumentada en pacientes con ERGE con esofagitis moderada y severa.^{21, 22} La mayoría de los ácidos biliares presentes en pacientes con ERGE no tratados con inhibidores de la bomba de protones están en su forma conjugada (con glicina y taurina) en una relación 3:1. Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones provocan sobrecrecimiento bacteriano intestinal en una considerable proporción de pacientes. Algunas de estas bacterias tienen la capacidad de desconjugar los ácidos biliares cambiando la proporción con respecto a la forma conjugada en una relación de 1:3. Los ácidos biliares no conjugados son solubles y activos a un pH entre 4 y 6, y además son más dañinos (citotóxicos) que la formas conjugadas.²³

Estudios de diferentes grupos mostraron que el 60% de los pacientes con ERGE refractario tienen tiempo de exposición biliar patológico a pesar del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.¹⁸

Mecanismos de defensa de la mucosa esofágica. Por otro lado, hay que resaltar la importancia fisiopatológica de los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica. El pri-

mero de estos mecanismos es preepitelial y tiene que ver con la presencia de una capa de agua que tiene limitada capacidad de *buffer*. Esta fina capa está principalmente compuesta de bicarbonato de la saliva y bicarbonato secretado por la glándulas de la mucosa. El segundo, incluye las proteínas de adhesión epiteliales. Éstas impiden la difusión de hidrógeno y el paso de otras sustancias lumenales como los ácidos biliares y la tripsina. Las proteínas intercelulares están disminuidas tanto en los pacientes con ERNE como en aquellos con ERE. El tercer nivel de defensa es el post-epitelial e incluye la neutralización del hidrógeno por el bicarbonato sanguíneo.¹⁸

Integridad de la mucosa esofágica. En la actualidad no hay discusión sobre el rol que juega la alteración de la integridad de la mucosa en pacientes con esofagitis erosiva. Hopwood describió por primera vez a fines de 1970 que los pacientes con esofagitis tienen espacios intercelulares dilatados (DIS) en las zonas no erosionadas.²⁴ Más de 15 años después esto fue confirmado y aún descrito en pacientes con ERNE.²⁵⁻²⁷

Actualmente se ha utilizado la medición de la impedancia basal como parámetro de integridad de la mucosa. En este sentido se ha visto que tanto los pacientes con ERE como aquellos con ERNE tienen disminuidos los valores de impedancia basal comparados con los controles sanos.^{28,29}

En conclusión, en la actualidad se acepta que la ERGE es una enfermedad multifactorial antes que determinada por un solo mecanismo dominante como se creía previamente. Los factores intervinientes como la obesidad, la edad, los factores genéticos, el embarazo y el trauma pueden contribuir al deterioro de la unión gastroesofágica, resultando en la aparición de reflujo patológico y los síndromes acompañantes. La progresión de la enfermedad a través de la perpetuación de factores como la obesidad, la disfunción neuromuscular y la fibrosis llevan al desarrollo de hernia hiatal evidente. Esta última es un elemento central que impacta en la mayoría de los mecanismos que subyacen a la ERGE (relajaciones transitorias del EEI, EEI hipotensivo, vaciamiento gástrico, *acid pocket*) y explica su asociación con la severidad de la enfermedad y el daño de la mucosa.

Epidemiología y síntomas

La prevalencia de ERGE en la población fue estimada en base a la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación). Una revisión sistemática mostró una prevalencia del 10-20% en Occidente con una prevalencia más baja en Asia.³⁰ En Asia, la prevalencia de ERGE es muy inferior a la de Europa y América del Norte, y típicamente varía entre 2,5% y 6,7%. En Latinoamérica, la prevalencia de ERGE en la población fue de 11,9% a

31,3% según una revisión sistemática realizada sobre 8 estudios (1 de Argentina, 5 de Brasil y 2 de México).³¹ En Argentina, fue realizado un estudio poblacional para evaluar la prevalencia de ERGE, utilizando un cuestionario de auto-informe validado. La población estudiada consistió en 1.000 individuos de 18 a 80 años de edad, provenientes de 17 áreas representativas de la Argentina, y se estratificó por edad, sexo, área geográfica y tamaño relativo de la población. Se incluyeron 839 sujetos con una edad media de 39,9 años +/-15,4. La prevalencia de pirosis y/o regurgitación, al menos semanal, fue de 23%.³² En un metaanálisis recientemente publicado, se consignó que Argentina junto con EE.UU., Reino Unido, Turquía y Suecia, tienen las prevalencias de ERGE más altas del mundo.³³

Con respecto a la prevalencia de esofagitis erosiva, un estudio realizado en nuestro país incluyó 397 pacientes sometidos a endoscopia gastrointestinal. Los pacientes tenían 18 a 65 años de edad y todos sufrían síntomas típicos de ERGE al menos 2 días por semana. La prevalencia de esofagitis por reflujo fue de 35%, de las cuales el 80% fueron formas leves o moderadas y solamente un 20% mostró formas severas. Además, el 60% tuvieron formas no erosivas y el 5% esófago de Barrett. Las variables clínicas asociadas con mayor injuria de la mucosa fueron los síntomas de reflujo nocturno [CP: 2,55 (IC 95%: 1,55-4,18)] y un IMC mayor a 25 kg/m² [CP: 1,91 (IC 95%: 1,03- 3,55)].³⁴ Estas tasas son similares a la prevalencia observada en el estudio *Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy* (CADET-PE), en el cual el 43% de los pacientes que se presentaban al consultorio de atención primaria con síntomas abdominales superiores sufría de esofagitis por reflujo.³⁵

La incidencia de la enfermedad está creciendo en las últimas décadas, lo cual trae como consecuencia un incremento en la tasa de complicaciones -la más indeseable es el adenocarcinoma del esófago- como así también un incremento en los costos en salud. En un trabajo realizado en EE.UU. se observó que los costos asociados a la ERGE típica resultaron en US\$ 9 billones y llamativamente los de la ERGE extraesofágica resultaron discretamente inferiores a los costos globales por cáncer (US\$ 50 billones vs US\$ 58 billones). Esta situación condujo en EE.UU. a realizar una adecuación de las normas de manejo para controlar los costos inusitados que devienen fundamentalmente de la sintomatología extraesofágica.³⁶

Los síntomas se subdividen en esofágicos (pirosis y regurgitación) y extraesofágicos. El dolor de pecho, luego de haber descartado patología cardiológica, puede ser un síntoma de ERGE. El mismo anteriormente se consideraba una manifestación extraesofágica de reflujo y actualmente fue incluido

como una manifestación esofágica. Aunque la disfagia puede ser un síntoma de ERGE no complicada, su presencia requiere una meticulosa evaluación a fin de descartar otras entidades (trastornos motores del esófago, estenosis o malignidad), es un síntoma de alarma que requiere una pronta evaluación. Por otra parte, los síntomas extraesofágicos incluyen la tos crónica, el asma y la laringitis crónica.

Asimismo, un 38% de los pacientes pueden presentar síntomas de dispepsia (epigastralgia, saciedad precoz, náuseas, eructos) en forma concurrente (sobreposición).³⁷ En un estudio epidemiológico basado en la población realizado en nuestro país se observó que la sobreposición entre ERGE y dispepsia fue del 13,6%.³⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de ERGE se realiza utilizando una combinación de síntomas, estudios endoscópicos, monitoreo ambulatorio de reflujo y respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP).⁴ Los síntomas típicos (pirosis y regurgitación) mostraron en una revisión sistemática una sensibilidad del 30-76% y una especificidad del 62-96% para la presencia de ERGE.³⁹ La respuesta a la administración empírica de IBP es una alternativa razonable para confirmar la ERGE, aunque un metaanálisis mostró algunas limitaciones de este abordaje, mostrando una sensibilidad del 78% y una especificidad del 54%.⁴⁰ El esofagograma baritado no es un estudio recomendado para el diagnóstico de ERGE, ya que su sensibilidad para la detección de signos de esofagitis es extremadamente baja. Asimismo, la presencia de reflujo espontáneo o provocado no aumenta la sensibilidad del test. Su única utilidad en la actualidad es la evaluación de pacientes con disfagia concurrente.^{41, 42} A pesar de que la mayoría de los pacientes no presentarán hallazgos anormales en la endoscopia,⁴³ la misma debe ser la herramienta fundamental en esta entidad ya que permite categorizar adecuadamente la enfermedad, estableciendo los diferentes fenotipos que conllevan distintas normas de manejo. En este sentido, deberían suspenderse los IBP al menos 15 días previos a la realización de la misma. Los hallazgos endoscópicos asociados a ERGE incluyen esofagitis erosiva en sus distintos grados de severidad establecidos por la clasificación de Los Ángeles, la estenosis péptica y el esófago de Barrett.⁴⁴ Hay que tener en cuenta que los pacientes con endoscopia normal se subdividen en varios grupos: 1) ERNE, es decir, pacientes con endoscopia normal pero con evidencia de ERGE en el monitoreo ambulatorio de reflujo; 2) pacientes sin ERGE, pero con otra enfermedad que explica los síntomas, como por ejemplo acalasia o esofagitis eosinofílica; y 3) pacientes sin evidencia de

enfermedad orgánica, es decir, aquellos con trastornos funcionales como la pirosis funcional (pacientes con endoscopia y monitoreo ambulatorio de reflujo normales). Por otro lado, durante la endoscopia es fundamental la evaluación endoscópica en retroflexión del ángulo de His a través de la clasificación válvula *flap* (Clasificación Hill).

Es importante recordar que los hallazgos histológicos frecuentemente atribuidos a la ERGE tienen sensibilidad y especificidad subóptimas, por lo tanto, en la actualidad no está recomendada la realización de biopsias del esófago de rutina en pacientes con síntomas de ERGE sin hallazgos anormales en la endoscopia⁴⁵ excepto cuando la presentación clínica sugiere esofagitis eosinofílica, en cuyo caso las biopsias son sustanciales para diagnosticar esta entidad. La manometría de esófago tiene un valor limitado para el diagnóstico primario de ERGE, ya que ni el EEI hipotensivo ni las alteraciones motoras del esófago son específicas de ERGE. La manometría debe ser usada para localizar el EEI antes de la realización de impedanciometría/ph y antes de considerar una cirugía antirreflujo, con el objeto de descartar trastornos motores del esófago (acalasia o hipomotilidad severa) que contraindiquen la funduplicatura de Nissen.⁴ El monitoreo ambulatorio de reflujo (phmetría o impedanciometría/ph) es el único test que permite determinar la presencia de exposición ácida anormal del esófago, la frecuencia del reflujo y la asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Tiene una excelente sensibilidad y especificidad (77-100% y 85-100%, respectivamente) en pacientes con esofagitis erosiva, aunque en pacientes con ERGE no erosiva la sensibilidad es menor (<71%).⁴⁶ El agregado de la impedanciometría a la phmetría sola incrementa la sensibilidad del monitoreo del reflujo a casi el 90% ya que permite la evaluación del reflujo débilmente ácido y no ácido.⁴⁷

La cápsula inalámbrica para el monitoreo de pH ofrece un incremento en la tolerancia del paciente y la opción de extender el estudio por 48 o hasta 96 hs. Esto permite evaluar en el mismo estudio la respuesta a IBP.⁴ Sin embargo, solo detecta pH ácido, aunque la prolongación del estudio en el tiempo permite aumentar el rédito diagnóstico.

El monitoreo ambulatorio de pH tiene indicación en pacientes refractarios a IBP y en la evaluación de manifestaciones extraesofágicas en las que haya dudas en cuanto a su relación con ERGE y en pacientes que se vayan a someter a una intervención quirúrgica antirreflujo.

El monitoreo ambulatorio de reflujo sirve para categorizar a los pacientes en los siguientes fenotipos:

1. ERGE definido por una exposición ácida patológica o episodios excesivos de reflujo ácidos o no ácidos (fracaso de barrera)

2. Esófago hipersensible: reflujo fisiológico con asociación temporal entre los episodios de reflujo y los síntomas.
3. Pirosis funcional. Reflujo fisiológico sin asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo.

Es importante destacar que el manejo ulterior va a depender de esta categorización ya que en pacientes con ERGE hay que optimizar el manejo antirreflujo, en cambio los pacientes sin ERGE es poco probable que respondan a estas medidas. Por otro lado, la asociación sintomática es otro determinante de la respuesta al tratamiento antirreflujo, ya que los pacientes en los que hay correlación temporal entre los síntomas de ERGE y los episodios de reflujo van a presentar una mejor respuesta al tratamiento que aquellos en los que no existe dicha asociación.

Manejo de la ERGE

Aunque está generalmente recomendado realizar modificaciones en el estilo de vida, las evidencias que las avalan son prácticamente anecdóticas. Es importante, por lo tanto, limitar estas recomendaciones a una dieta saludable y evitar o utilizar con moderación alimentos o actividades específicas que desencadenen los síntomas.⁵ También es razonable recomendar que se evite la ingesta de alimentos, sobre todo con alto contenido graso, por al menos dos o tres horas antes de recostarse, una medida que resultó en mejoría de los síntomas de ERGE y exposición esofágica al ácido en estudios caso-control.^{48, 49}

Un abordaje mucho más importante tiene que ver con el control del peso y del perímetro abdominal. Existen numerosos estudios que han demostrado la correlación entre la obesidad y la ERGE. Hay evidencia que indica la eficacia de la reducción de peso en la disminución de los síntomas de ERGE. Uno de estos estudios mostró que una pequeña disminución en el IMC de 3,5 kg/m² conlleva a un 40% de disminución en el riesgo de ERGE, aún en mujeres con IMC normal.⁵⁰ Asimismo, el *bypass* gástrico ha demostrado ser efectivo en la reducción de los síntomas de ERGE.⁵¹

La estrategia de manejo más aceptada para la ERGE es la de reducir la secreción ácida gástrica. Las opciones de tratamiento médico incluyen antiácidos, anti-H₂ o IBP. Un metaanálisis demostró un efecto placebo global del 20% en pacientes con ERGE.⁵² Es de resaltar que este efecto placebo es mayor en pacientes con ERNE que con ERE y dentro de estos últimos es mayor en los pacientes con formas leves que en las severas. Un concepto importante para medir efectividad es el la ganancia terapéutica que es el beneficio de la intervención sobre el placebo. En este sentido, la ganancia terapéutica es mayor en la ERE

que en la ERNE y en las esofagitis leves más que en las severas. Con respecto al control sintomático, la ganancia terapéutica es mayor para la pirosis que para la regurgitación.

Los IBP han sido asociados a mayores tasas de resolución de la esofagitis y menores tasas de recaída en comparación a los anti-H₂ y placebo en pacientes con esofagitis erosiva.⁵³ En pacientes con ERGE no erosiva, una revisión sistemática de Cochrane demostró superioridad de los IBP frente a los anti-H₂ y proquinéticos para la mejoría de la pirosis.⁵⁴ El riesgo relativo (RR) para remisión de la pirosis en estudios controlados con placebo fue del 0,37 para IBP, 0,77 para anti-H₂ y 0,86 para proquinéticos.⁵⁴

Por lo antedicho, los IBP se han convertido en el tratamiento de primera línea. En general, hay pocas diferencias entre los distintos IBP disponibles. Sin embargo, en pacientes con respuesta terapéutica insuficiente a dosis estándares de IBP pueden beneficiarse del cambio a otro IBP o de la duplicación de la dosis.⁵

Existen en la actualidad seis clases de IBP disponibles (omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlanzaprazol). Es importante recalcar que, aunque globalmente la efectividad de los IBP es similar, los estudios farmacodinámicos han evidenciado que existen algunas diferencias intra-sujeto. De esto surge que cambiar de IBP es una estrategia razonable en pacientes con respuesta insuficiente.⁴

El esomeprazol mostró un relativo aumento en la probabilidad de curación en la esofagitis erosiva del 5% a las 8 semanas, con un NNT de 25.⁵⁵ En este metaanálisis no fue incluido el dexlanzaprazol. Todos los IBP (salvo el dexlanzaprazol) deben ser administrados 30-60 minutos antes de las comidas para asegurar su máxima eficacia. El dexlanzaprazol es un IBP de liberación dual. Los estudios comparativos (sólo con lanzoprazol) demostraron superioridad con respecto a los valores de pH esofágico.⁵⁶ Por otro lado, un estudio *open label* demostró que es posible realizar la disminución de la dosis en pacientes que reciben IBP a doble dosis a una dosis única de 30 mg de dexlanzaprazol.⁵⁷ A pesar de estas diferencias estadísticamente significativas en algunos de los estudios, desde el punto de vista clínico todos los IBP pueden considerarse equivalentes. Asimismo, es importante reconocer que existe variabilidad intra-sujeto en cuanto a la respuesta a distintos IBPs por diferencias en el metabolismo de los distintos fármacos.

Debe mantenerse el tratamiento con IBP en pacientes que han tenido complicaciones como la esofagitis erosiva en su forma severa o el esófago de Barrett y en los pacientes con recidiva de los síntomas luego de la suspensión de los IBP. Por otro lado, los pacientes con ERGE no erosiva pueden ser manejados satisfactoriamente con IBP a demanda.⁵⁸ En los pacientes con enfermedad no erosiva se observa una recaída

de los síntomas en 2/3 de los pacientes a lo largo del tiempo.⁵⁹ Cerca del 100% de los pacientes con esofagitis, Los Ángeles C y D, recidivarán en un lapso de 6 meses.⁶⁰

Las opciones terapéuticas para los pacientes con respuesta insuficiente a los IBP son limitadas. Los anti-H2 nocturnos han sido recomendados como una alternativa luego de que algunos estudios demostraron control del pH intragástrico durante la noche. Sin embargo, la taquifilaxia parecería ser un hecho frecuente al mes de tratamiento.⁶¹

El tratamiento con drogas proquinéticas como la metoclopramida junto con los IBP se ha considerado como otra opción terapéutica para estos pacientes. La metoclopramida ha demostrado aumentar la presión del EEL, aumentar la peristalsis y estimular el vaciamiento gástrico.⁶² Sin embargo, el uso de metoclopramida se limita por los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central.⁶³ Actualmente se sabe que en ausencia de gastroparesia no existe un rol claro en cuanto al uso de la metoclopramida en la ERGE.⁴ El mismo concepto se aplica para otros proquinéticos como la domperidona.⁶⁴

Tratamiento quirúrgico de la ERGE

Con respecto al tratamiento quirúrgico de la ERGE, la opción actual es la funduplicatura laparoscópica.⁴ Las indicaciones quirúrgicas incluyen el deseo de discontinuar la medicación, la falta de adherencia, la presencia de efectos adversos, la presencia de una hernia hiatal gigante, la esofagitis refractaria al tratamiento médico o la ERGE refractaria documentada. Los pacientes con documentación por impedanciometría/ph de reflujo no ácido sintomático estando bajo tratamiento con IBP, también son candidatos a la cirugía.⁶⁵ Es poco probable que los síntomas de dispepsia como las náuseas, vómitos y la epigastralgia presenten mejoría luego de una cirugía. Los síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) y con buena respuesta a IBP o los pacientes que tienen una phmetría donde se demuestra correlación sintomática, son los que mejor responden al tratamiento quirúrgico.⁶⁶ En esta cohorte de pacientes se espera una tasa de remisión en el largo término. En una revisión muy reciente de Cochrane se evaluaron cuatro estudios (1.200 pacientes) aleatorizados a recibir tratamiento médico o quirúrgico.⁶⁷ La calidad general de la evidencia fue pobre o muy pobre. La diferencia entre la funduplicatura laparoscópica y el tratamiento médico en función de la calidad de vida (HRQol) se calculó a través de la diferencia de media estandarizada (SMD), resultando ser imprecisa en el corto término (SMD 0,14; IC 95%: 0,02-0,30), mediano término (SMD 0,03; IC 95%: 0,19-0,24) y largo término (SMD 0,28; IC 95%: 0,27- 0,84).

La cirugía antirreflujo es un procedimiento seguro cuando es realizado por cirujanos experimentados. La mortalidad postoperatoria dentro de los 30 días es rara, según los reportes disponibles, menor al 1%.⁶⁸ Por otro lado, el efecto adverso más común asociado a la funduplicatura es el síndrome de hinchazón postprandial, que se da como consecuencia a la incapacidad de llevar aire del estómago al esófago y se caracteriza por distensión abdominal, saciedad precoz, náuseas, dolor epigástrico, imposibilidad de eructar y vomitar. Se observa hasta en el 85% de los pacientes y aparece inmediatamente luego de la cirugía, aunque dentro del primer año suele mejorar o resolverse.⁶⁸ Por otro lado, suele observarse algún grado de disfagia a sólidos en las primeras 2 a 3 semanas luego de la cirugía, la cual se resuelve dentro de los 2 a 3 meses. Sin embargo, un 3-24% de los pacientes experimentan disfagia que persiste más allá de los 3 meses y que necesita evaluación. La diarrea es una complicación frecuente (18-33%) que aparece dentro de las 6 semanas de la cirugía.⁶⁸ La duración de la cirugía antirreflujo en términos de control de los síntomas ha sido un tópico de interés reciente. En el seguimiento a 10 años del *Veterans Affairs Hospital trial* se observó que el 92% de los pacientes tratados médicamente continuaban recibiendo medicación antirreflujo y sorprendentemente el 62% de los que habían recibido tratamiento quirúrgico habían reiniciado la misma (50% IBP, 50% anti-H2). Además, el 16% de los pacientes quirúrgicos habían requerido una nueva cirugía antirreflujo.⁶⁹

Por otro lado, los síntomas extraesofágicos no parecen mejorar significativamente luego de la funduplicatura. Aunque la cirugía puede ser efectiva en pacientes cuidadosamente seleccionados con síntomas extraesofágicos o atípicos, la tasa de respuesta a la misma es menor que en pacientes con pirosis.⁶⁴ Es particularmente importante evaluar detalladamente a los pacientes con la denominada laringitis por reflujo antes de recomendar una funduplicatura. La respuesta a IBP es crítica. En ausencia de respuesta al tratamiento con IBP, la cirugía es poco probable que sea efectiva, aún con un monitoreo de reflujo anormal.⁷⁰

La revisión de Cochrane concluye que existe una incertidumbre considerable entre los beneficios vs los daños de la cirugía laparoscópica antirreflujo comparada con el tratamiento médico a largo plazo y que se necesitan más ensayos clínicos de calidad.⁶⁷

La mejoría de la barrera antirreflujo a través de un dispositivo magnético, (*Linx Reflux Management System; Torax® Medical, Inc. 4188 Lexington Avenue North. Shorreview, MN 55126*) ha mostrado efectividad en el control de los síntomas y del pH esofágico en pacientes seleccionados (síntomas típicos, respuesta al menos parcial a IBP,

hernia hiatal menor de 3 cm, ausencia de esofagitis severa: Los Ángeles C o D).^{71,72} Este dispositivo fue aprobado en el 2012 por la FDA y es el único procedimiento que restaura la competencia mecánica de la barrera antirreflujo sin utilizar el fundus gástrico. En el trabajo realizado a 5 años se observó una mejoría en los índices de calidad de vida luego del procedimiento de 27 a 4, disminución del uso de IBP a 15,3%, mejoría de la regurgitación de 57% a 1,2%. Además, todos los pacientes reportaron habilidad para eructar o vomitar si lo necesitaban.⁷² En esta serie se observó que la tasa de síndrome de hinchazón postprandial fue del 52% y disminuyó al 8,3% en un seguimiento a 5 años.⁷²

En pacientes obesos mórbidos se observó que los tratamientos quirúrgicos para la obesidad son efectivos en el manejo de la ERGE.⁷³ El procedimiento más efectivo para el manejo de la ERGE en este subgrupo de pacientes parecería ser el *bypass* gástrico en Y de Roux, en comparación con la banda y la manga gástrica.

Los tratamientos endoscópicos para la ERGE han sido desarrollados, pero aún no han demostrado eficacia a largo plazo y por lo tanto no pueden ser recomendados. Estos tratamientos incluyen la radiofrecuencia del EEI, la inyección de silicona en el EEI y la sutura endoscópica de la UGE.⁷⁴

Potenciales riesgos asociados a los IBP

Entre los potenciales efectos adversos de los IBP se incluyen: cefalea, diarrea, dispepsia en menos del 2% de los pacientes. Otros problemas potenciales incluyen deficiencias de vitaminas y minerales, la asociación con neumonía y diarrea adquirida en la comunidad, fractura de cadera y osteoporosis, y un aumento en los eventos cardiovasculares en pacientes que están bajo tratamiento concomitante con clopidogrel. Para aclarar estas situaciones, se han desarrollado múltiples metaanálisis.⁴ Con respecto al potencial déficit de vitamina B12 en pacientes bajo tratamiento con IBP, hay que considerar que la absorción de cobalamina tiene que ver en primera instancia con la presencia de ácido gástrico y pepsina, con el objeto de liberar la cobalamina de las proteínas de la dieta. En dos revisiones recientes, no se encontró evidencia que documente el déficit de vitamina B12 en usuarios de IBP crónicos.^{73,74} Sin embargo, en un estudio reciente se observó que en pacientes ancianos institucionalizados que reciben IBP debe considerarse la deficiencia de vitamina B12.⁷⁵

El ácido gástrico también es necesario para la absorción de hierro. La anemia ferropénica ha sido reportada en pacientes con gastritis atrófica, resección gástrica o vagotomía. No hay evidencia en la actualidad que demuestre el desarrollo de anemia ferropénica en pacientes que reciben IBP.⁷⁶

El uso crónico de IBP puede promover el crecimiento de la microflora intestinal.⁷⁷ Una revisión sistemática mostró un incremento de la susceptibilidad a la infección por *Salmonella* (RR 4,2-8,3), *Campylobacter* (RR 3,5-11,7) y *Clostridium difficile* (RR 1,2-5).⁷⁸ En base a las evidencias actuales, se podría decir que el uso de IBP puede ser un factor de riesgo para *Clostridium difficile* y otras infecciones entéricas y debe ser utilizado con cautela en pacientes susceptibles.⁴

El aumento en el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad no pudo ser claramente documentado en asociación con el uso crónico de IBP.⁷⁹⁻⁸²

Con respecto al metabolismo del calcio, en el estudio con mayor tiempo de seguimiento a la fecha, se observó que el uso de IBP los 5 años previos no estuvo asociado con osteoporosis.⁸³

En el año 2009 la FDA emitió un alerta con respecto al potencial aumento en los eventos cardiovasculares en pacientes que utilizaban concomitantemente IBP (particularmente omeprazol, lanzoprazol y esomeprazol) y clopidogrel. Esto ocurriría porque ambas drogas comparten el CYP 2C19. Los estudios inicialmente mostraban que existía una reducción de la inhibición plaquetaria del clopidogrel en presencia de IBP.^{84,85} Sin embargo, esto no fue corroborado en estudios clínicos.⁸⁶

Por otro lado, estudios recientes muestran una posible asociación entre el uso crónico de IBP con la demencia en mayores de 75 años (OR 1,44; IC 95% 1,36- 1,52) y con la falla renal crónica. Hay que tener en cuenta que se trata de estudios retrospectivos, con problemas metodológicos y que no prueban causalidad.⁸⁷⁻⁸⁹

ERGE refractario al tratamiento con IBP

Se estima que hasta un 40% de los pacientes con síntomas atribuidos a ERGE fallan en responder sintómicamente, en forma parcial o completa, a una dosis estándar de IBP.⁹⁰ Una revisión sistemática reciente encontró síntomas típicos de ERGE persistentes (pirosis y regurgitación) en un 32% de los pacientes en estudios aleatorizados y en un 45% en estudios observacionales.⁹¹ La mayoría de los pacientes que no responden a IBP corresponden a los subgrupos ERNE y pirosis funcional. Es importante recalcar que los pacientes con pirosis funcional en realidad no tienen ERGE sino más bien un trastorno gastrointestinal funcional.

La definición de la ERGE refractaria continúa siendo un punto de controversia. La mayoría de los investigadores creen que sólo los pacientes que exhiben una respuesta parcial o falta de respuesta a una doble dosis de IBP deben ser considerados dentro de esta categoría, aunque

para otros la falta de respuesta a una dosis simple de IBP sería un criterio suficiente.

La ERGE refractaria tiene un gran impacto en la reducción de la calidad de vida.⁹¹

El objetivo diagnóstico más importante en este subgrupo de pacientes es el de diferenciar a los que tienen ERGE persistente como causa de la refractariedad de los síntomas, de los que no tienen ERGE. La proporción de pacientes con ERGE extraesofágico que no responden a IBP está menos documentada.

El primer paso en la evaluación de la ERGE refractaria es optimizar el tratamiento con IBP, reevaluando la adherencia al tratamiento y asegurándonos que la dosis sea apropiada. Una pobre adherencia está asociada con una falta de respuesta a IBP.⁹² En un estudio poblacional se observó sólo una adherencia a IBP del 60% en pacientes con ERGE.⁹³ La eficacia de los IBP se maximiza cuando es administrado antes de las comidas.⁹⁴ Sólo un 46% de los pacientes recibe los IBP de manera óptima.⁹⁵ Todo paciente con ERGE refractario tiene que tener chequeada la dosis y la forma de administración de los IBP. Una vez que estamos seguros de una adecuada adherencia al tratamiento, puede intentarse rotar a otro IBP.⁹⁶ Un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con ERGE persistente a pesar de una dosis diaria de IBP mostró que tanto aumentar la dosis de IBP a dos por día o cambiar a otro IBP resultaron en mejoría sintomática en el 20% de los pacientes, sin una clara ventaja de una estrategia sobre la otra.⁹⁷ Los pacientes con síntomas persistentes a pesar de la optimización del tratamiento con IBP requieren ser investigados. A aquellos que tienen síntomas típicos se les debe realizar una endoscopia digestiva para excluir desórdenes esofágicos diferentes a la ERGE, como la esofagitis eosinofílica y además buscar erosiones (poco frecuente en este subgrupo de pacientes), cuyo hallazgo hablaría de la persistencia del reflujo ácido. Si la endoscopia es negativa, el siguiente paso es el de realizar un monitoreo ambulatorio de reflujo para cuantificar el mismo y determinar la relación entre el reflujo y los síntomas del paciente.⁴ El monitoreo del reflujo permite además la caracterización del paciente con síntomas refractarios, ya que el estudio puede revelar: 1) falla de los IBP, con persistencia del reflujo ácido, que requiere reevaluación del tratamiento y eventual aumento de la dosis; 2) adecuado control del ácido pero persistencia de síntomas asociados a reflujo no ácido; y 3) sin reflujo. Entre los pacientes con ERGE refractario con un monitoreo del reflujo negativo, aquellos que tienen pirosis pueden ser clasificados como pirosis funcional. Por otro lado, los que tienen síntomas extraesofágicos (asma, tos, laringitis) necesitarán la reevaluación de causas no asociadas a reflujo.

Un aspecto a evaluar acerca del monitoreo del reflujo es si el mismo debe realizarse tomando IBP (*ON* IBP) o luego de suspender el mismo (*OFF* IBP). Actualmente no existe un consenso claro en cuanto a cuál es el método de testeo en pacientes con reflujo refractario. El tipo de test por lo tanto se elige en base a la probabilidad *pretest* de reflujo. Sin embargo, hay que considerar que el estudio *OFF* IBP es más adecuado para la evaluación de la asociación entre los síntomas y los episodios de ERGE (asociación sintomática).

El monitoreo de reflujo *OFF* IBP (siete días luego de la interrupción de los IBP) puede realizarse con cualquiera de las técnicas disponibles (pHmetría con catéter o inalámbrica, o con impedanciometría/pH). Si el monitoreo de reflujo *OFF* IBP es negativo (exposición ácida normal y asociación sintomática negativa) la ERGE es poco probable. Por lo tanto, en este grupo de pacientes pueden suspenderse los IBP. Por otro lado, un *test* positivo ofrece evidencia objetiva de reflujo, pero no provee evidencia del mecanismo de la refractariedad del mismo.

El monitoreo de reflujo *ON* IBP solamente debe realizarse con impedanciometría/pH para poder evaluar el reflujo no ácido, ya que en estos pacientes debido a la supresión ácida, el reflujo se transforma predominantemente en no ácido.^{98, 99} Aunque es raro de encontrar, un *test* con exposición ácida patológica en pacientes que toman IBP muestra la falla terapéutica o una falta en la adherencia. Una revisión sistemática mostró que el reflujo no ácido es la causa de la mayoría de los episodios de reflujo en pacientes refractarios y es la principal causa de persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con IBP.¹⁰⁰ Finalmente, una impedanciometría/pH negativa *ON* IBP demuestra que los síntomas del paciente no son debidos a reflujo persistente.

En este grupo de pacientes con pirosis funcional, el uso de drogas antinociceptivas en dosis bajas (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina), es de suma utilidad.

Síntomas extraesofágicos: asma, tos crónica, laringitis

El espectro clínico de las manifestaciones atribuidas a ERGE se ha ampliado de las manifestaciones típicas (pirosis y regurgitación), a una serie de manifestaciones extraesofágicas que incluyen síntomas laríngeos y respiratorios. Varios estudios epidemiológicos han identificado una asociación entre la ERGE y síntomas extraesofágicos que incluyen manifestaciones respiratorias y laríngeas, pero no se logró establecer causalidad. Una revisión sistemática encontró síntomas de

ERGE en el 59% de los pacientes con asma y pHmetría anormal en el 51%, pero concluyó que hay poca información para establecer causalidad.¹⁰¹ Estudios de cohorte sugirieron que la ERGE puede ser la causa de tos crónica en el 21-41% de los casos.¹⁰² Un estudio de casos y controles encontró asociación aumentada para faringitis (OR: 1,60), afonía (OR: 1,81) y laringitis crónica (OR: 2,01) en pacientes con esofagitis o estenosis esofágica comparada con controles.¹⁰³ El Consenso de Montreal reconoció que existe una relación establecida entre ERGE y asma, tos crónica y laringitis, considerando que estos trastornos habitualmente tienen un mecanismo multifactorial y que la ERGE suele ser un cofactor más que la causa. El Consenso de Montreal también reconoció que los síntomas extraesofágicos raramente son atribuibles a ERGE en ausencia de síntomas típicos.² Actualmente, las herramientas diagnósticas para establecer a la ERGE como causa de los síntomas extraesofágicos tienen serias limitaciones. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe realizar una evaluación muy cuidadosa sobre las causas no relacionadas a ERGE. La endoscopia digestiva alta puede documentar la ERGE cuando se observa enfermedad erosiva, pero esto ocurre sólo en un tercio de los pacientes con síntomas de ERGE¹⁰⁴ y es aún más rara en pacientes tratados con IBP.¹⁰⁵ El monitoreo ambulatorio de ERGE puede confirmar la presencia de la misma a través de la documentación del reflujo gastroesofágico patológico. En la actualidad se considera que el porcentaje total del tiempo con $\text{pH} < 4$ es el discriminador más útil entre reflujo fisiológico y patológico.¹⁰⁶ Existe una gran variabilidad en la prevalencia reportada de pHmetría anormal en pacientes con asma, tos crónica y laringitis.^{101, 107, 108} Por otro lado, la documentación de reflujo patológico en el monitoreo ambulatorio no establece causalidad entre la ERGE y los síntomas extraesofágicos. Un monitoreo de reflujo negativo obliga a descartar otras causas distintas a la ERGE. Además de determinar la presencia o no de ERGE, el monitoreo ambulatorio de reflujo puede ser utilizado para determinar la asociación entre los síntomas y el reflujo. Los dos métodos más utilizados para determinar esta asociación son el índice sintomático¹⁰⁹ y la asociación probabilística de los síntomas.¹¹⁰ La asociación sintomática puede documentar una relación temporal entre los episodios de reflujo y los síntomas. A pesar de esto, la sensibilidad y especificidad de este método son limitadas y no existen estudios que avalen el tratamiento del ERGE extraesofágico solamente basado en este parámetro.¹⁰⁶

Los hallazgos en la laringoscopia, especialmente edema y eritema, son frecuentemente utilizados para diagnosticar laringitis inducida por reflujo.¹¹¹ Sin embargo,

debe tenerse en cuenta que estos hallazgos se observaron en casi el 80% de los controles sanos en un estudio prospectivo.¹¹² Además es importante tener en cuenta que los signos de irritación laríngea pueden ser también el resultado de causas diferentes de las de ERGE, como son las alergias, el tabaco o el abuso de la voz. Por lo tanto, se recomienda que el diagnóstico de laringitis por reflujo no se haga en base a los hallazgos laringoscópicos. Un metaanálisis de 8 estudios controlados y aleatorizados no mostró ventajas de los IBP sobre el placebo en pacientes con laringitis crónica.¹¹³

Una de las estrategias de manejo consiste en la administración empírica de IBP en aquellos pacientes con síntomas típicos de ERGE. Dos estudios controlados y aleatorizados mostraron mejoría del asma luego del tratamiento con IBP.^{114, 115} Sin embargo, un metaanálisis de 11 estudios concluyó que el tratamiento con IBP en adultos con asma mejora en una pequeña proporción el flujo espiratorio pico. Por lo tanto, no existe suficiente evidencia para recomendar IBP en pacientes con asma de manera rutinaria si no existen otros síntomas de ERGE.¹¹⁶

Con respecto a la tos crónica, un metaanálisis de 9 estudios controlados y aleatorizados no encontró ventaja en la administración de IBP comparado con placebo en cuanto a la resolución total de la tos (OR: 0,46; IC 95%: 0,19-1,15), aunque sí se observó mejoría en los *scores* de tos crónica en aquellos pacientes que recibieron IBP.¹¹⁷

Concluyendo, los IBP parecerían ser una opción razonable para pacientes con asma, tos crónica o laringitis que también tienen síntomas típicos o evidencia objetiva de ERGE (con endoscopia positiva o monitoreo ambulatorio de reflujo patológico). El tratamiento empírico de los pacientes que no presentan síntomas típicos o datos objetivos de ERGE, no puede ser recomendado de manera rutinaria.

Complicaciones asociadas con la ERGE

Numerosas complicaciones han sido asociadas con la ERGE incluyendo la esofagitis erosiva, las estenosis y el esófago de Barrett. La obesidad ha mostrado ser un factor de riesgo de enfermedad erosiva, esófago de Barrett y adenocarcinoma.¹¹⁸

Aunque han sido utilizados muchos sistemas de clasificación de la esofagitis erosiva en la literatura, un sistema de clasificación introducido en 1994 parece ser el mejor en la práctica clínica. La clasificación de los Ángeles ha sido validada y mostró tener buena variabilidad inter e intra-observador.⁴³ La esofagitis erosiva se observa en una minoría de pacientes con ERGE sintomático, la mayoría de éstos son Los Ángeles A o B. Las esofagitis Los Ángeles C y D han sido descritas como severas y tienen la me-

nor tasa de curación con IBP.¹¹⁹ Las esofagitis severas son más comunes en los ancianos y en general existe recaída si no se instituye un tratamiento de mantenimiento. Está recomendado repetir la endoscopia luego de un mínimo de ocho semanas de tratamiento con IBP en pacientes con esofagitis severa para descartar la presencia de un esófago de Barrett.¹²⁰ Por otro lado, no ha sido demostrada la utilidad de repetir la endoscopia en pacientes que no tienen Barrett en la endoscopia de control o en los que la endoscopia inicial fue normal.¹²¹

Las estenosis pépticas son infrecuentes dado el uso generalizado de los tratamientos antisecretores. Las estenosis tienden a ocurrir más frecuentemente en pacientes ancianos y con una larga duración de síntomas no tratados en el contexto de una motilidad esofágica anormal.¹²²

El esófago de Barrett es la única complicación de la ERGE con potencial de malignidad. El esófago de Barrett se encuentra en el 5 al 15% de los pacientes a los que se les realiza endoscopia por síntomas de reflujo.¹²³ Las guías actuales recomiendan que los pacientes con Barrett endoscópico confirmado deben ser enrolados en programas de vigilancia en búsqueda de displasia.¹²⁴

Conclusión

La ERGE, cuya prevalencia ha alcanzado proporciones de epidemia, es una de las entidades clínicas más frecuentemente enfrentadas tanto por el gastroenterólogo clínico como por el médico general y genera importantes costos en salud. Nuestra comprensión acerca de la fisiopatología de esta enfermedad se ha ido refinando, de tal manera que ahora sabemos que la ERGE ocurre como una consecuencia de la interacción de múltiples factores. Esta clara concepción de la fisiopatología es clave para poder planificar el enfoque diagnóstico más adecuado, y asimismo escoger el tratamiento más racional de acuerdo a la presentación del paciente. El uso juicioso de los métodos de diagnóstico actuales permite categorizar adecuadamente a los pacientes, descartar patologías diferentes a la ERGE de manera precisa y orientar a la terapéutica más oportuna para cada situación clínica. En el futuro, una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos llevará al refinamiento de las técnicas diagnósticas, de los recursos farmacológicos y de los procedimientos terapéuticos mínimamente invasivos.

Referencias

- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: S1-S16.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ, for the GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-1173.
- Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
- Boeckxstaens G, El-Serag H, Smout A, Kahrilas P. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63: 1185-1193.
- A Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128: 771-778.
- Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982.
- Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intrasphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013; 145: 730-739.
- Lee YY, Wirz AA, Whiting JG, Robertson EV, Smith D, Weir A, Kelman AW, Derakhshan MH, McColl KE. Waist belt and central obesity cause partial hiatus hernia and short-segment acid reflux in asymptomatic volunteers. *Gut* 2014; 63: 1053-1060.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-649.
- Duggan C, Onstad L, Hardikar S. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 934-943.
- Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 894-904.
- Fletcher J, Wirz A, Young J. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121: 775-783.
- Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut* 2010; 59: 441-451.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1058-1064.
- Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-1158.
- Vinjayarayer E, González B, Brensinger C. Ineffective motility is not a marker for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 771-776.
- Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 783-799.
- Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69-74.

20. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, Berges W, Wienbeck M, Rohner HG, Peter P. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 889-895.
21. Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile acid concentrations in the reflux-ate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75: 587-590.
22. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Feussner H, Ireland AP, Stein HJ, Siewert RJ. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastro-esophageal reflux disease. *Surgery* 1997; 122: 874-881.
23. Theisen J, Nehra D, Citron D. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 50-54.
24. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979; 129: 161-167.
25. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200-1205.
26. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MP, Petitti T, Cicala M. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 629-636.
27. Neumann H, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Kuester D, Beyer M, Malfertheiner P. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1404-1411.
28. Ribolsi M, Emerenziani S, Borrelli O, Balestrieri P, Addarii MC, Petitti T, Cicala M. Impedance baseline and reflux perception in responder and non-responder non-erosive reflux disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1266-1273.
29. Borrelli O, Salvatore S, Mancini V. Relationship between baseline impedance levels and esophageal mucosal integrity in children with erosive and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 828-e394.
30. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
31. Salis G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41: 60-69.
32. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 331-342.
33. El Serag HB. Original article: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
34. Olmos JA, Ramos RI, Argonz J, Lozzi RD, Higa R, Gadea O, Perretta CJ, Caro LE, Cerisoli CL, Landoni NA, Salis G. Spectrum of endoscopic findings in patients with symptoms related to gastroesophageal reflux disease (GERD) in Argentina. Nationwide epidemiological study. *Gastroenterology* 2009; 136: A489-A490.
35. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, Van Zanten SJ. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment – Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481-1491.
36. Francis D. High Economic Burden of Caring for Patients With Suspected Extraesophageal Reflux. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 905-911.
37. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 824-833.
38. Olmos JA, Pogorelsky V, Tobal F, Marcolongo M, Salis G, Higa R, Chiocca JC. Uninvestigated dyspepsia in Latin América: a population based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1922-1929.
39. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295: 1566-1576.
40. Numans ME, Lau J, de Wit NJ. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527.
41. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1181-1185.
42. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
43. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, J E Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
44. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714-718.
45. Takubo K, Honma N, Aryal G, Sawabe M, Arai T, Tanaka Y, Mafune K, Iwakiri K. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 159-163.
46. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 668-685.
47. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-1031.
48. Duroux P, Bauerfeind P, Emde C, Koelz HR, Blum AL. Early dinner reduces nocturnal gastric acidity. *Gut* 1989; 30: 1063-1067.
49. Orr WC, Harnish MJ. Sleep-related gastro-oesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1033-1038.
50. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-2348.
51. Gagne DJ, Dovec E, Urbandt JE. Laparoscopic revision of vertical banded gastroplasty to Roux-en-Y gastric bypass: outcomes of 105 patients. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 493-499.
52. Cremonini F, Zogas DC, Chang HY, Kokkotou E, Kelley JM, Conboy L, Kaptchuk TJ, Lembo AJ. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 29-42.
53. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4291-4299.
54. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002095.

55. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-1458.
56. Metz DC, Vakily M, Dixit T. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 928-937.
57. Fass R, Inadomi J, Han C, Mody R, O'Neil J, Pérez MC. Maintenance of Heartburn Relief After Step-Down from Twice-Daily Proton Pump Inhibitor to Once-Daily Dexlansoprazole Modified Release. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2012; 10: 247-253.
58. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, Anker-Hansen O, Stubberød A, Eriksson G, Carlsson R, Junghard O. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914.
59. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Müller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016-1019.
60. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-1110.
61. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-632.
62. Champion MC. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 55B-65B.
63. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 11-19.
64. Maddern GJ, Kiroff GK, Leppard PI, Jamieson GG. Domperidone, metoclopramide, and placebo. All give symptomatic improvement in gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 135-140.
65. del Genio G, Tolone S, del Genio F. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1491-1496.
66. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 280-287.
67. Garg SK. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD003243
68. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease Treatment: Side Effects and Complications of Fundoplication. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2013; 11: 465-471.
69. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramírez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338.
70. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Qadeer MA, Vaezi MF. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 433-441.
71. Ganz RA. Esophageal Sphincter Device for Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2013; 368: 719-727.
72. Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, Lipham JC, Smith CD, DeVault KR, Horgan S, Jacobsen G, Luketich JD, Smith CC, Schlack-Haerer SC, Kothari SN, Dunst CM, Watson TJ, Brant JP, Oelschlager BK, Perry KA, Scott M, Bemelman WA, Smout AJPM, Dunn D. Long-Term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 671-677.
73. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1091-1102.
74. Urbach DR, Horvath KD, Baxter NN, Jobe BA, Madan AK, Pryor AD, Khaitan L, Torquati A, Brower ST, Trus TL, Schweitzberg S. A research agenda for gastrointestinal and endoscopic surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1518-1525.
75. Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B (12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010; 29: 87-99.
76. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 931-950.
77. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, Mazzella G. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 193-201.
78. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-1281.
79. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310-319.
80. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1165-1177.
81. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-344.
82. Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon DR, Fiore LD, Lawler EV. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 33-42.
83. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896-904.
84. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
85. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 383-392.
86. Gerson LB, McMahon D, Olkin I. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1304-1313.
87. Wise J. Proton pump inhibitors may be linked to dementia risk. *BMJ* 2016; 352: i972.
88. Kuller LH. Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? *JAMA Neurol* 2016; 73: 379-381.
89. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *AMA Intern Med* 2016; 176: 238-246.

90. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309.
91. 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: 720-737.
92. Dickman R, Boaz M, Aizic S. 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: 387-394.
93. El-Serag HB, Fitzgerald S, Richardson P. The extent and determinants of prescribing and adherence with acid-reducing medications: a national claims database study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2161-2167.
94. Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. Medical therapy. Management of the refractory patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 847-860.
95. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477.
96. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 50-56.
97. Fass R, Murthy U, Hayden CW. 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: 1595-1603.
98. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-1606.
99. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 283-289.
100. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline re ux in gastro-oesophageal re ux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 334-343.
101. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-1664.
102. Alrwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
103. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760.
104. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agrés L. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275-285.
105. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-1458.
106. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 917-930.
107. Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung* 2010; 188: S81-S86.
108. Abou-Ismaïl A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 213-218.
109. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358-361.
110. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741-1745.
111. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-344.
112. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005; 115: 2256-2261.
113. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2646-2654.
114. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1042-1048.
115. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S23-S32.
116. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 620-629.
117. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004823.
118. 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.
119. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-1258.
120. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, Totta F, Schmitz R, Mathur S, McGregor D, Cherian R, Sharma P. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1416-1420.
121. Stoltey J, Reeba H, Ullah N, Sabhaie P, Gerson L. Does Barrett's oesophagus develop over time in patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 83-91.
122. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Eklund S. Esophageal stricture: incidence, treatment patterns, and recurrence rate. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2685-2692.
123. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, Smith HJ, Sharma P. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 226-231.
124. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.