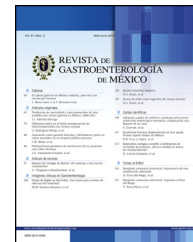




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología[☆]



F. Huerta-Iga^{a,*}, M.V. Bielsa-Fernández^b, J.M. Remes-Troche^c, M.A. Valdovinos-Díaz^d y J.L. Tamayo-de la Cuesta^e, en representación del Grupo para el estudio de la ERGE 2015¹

^a Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coahuila, México

^b Servicio de Gastroenterología, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^c Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^d Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^e Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido el 26 de noviembre de 2015; aceptado el 22 de abril de 2016

Disponible en Internet el 29 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico; Tratamiento en enfermedad por reflujo gastroesofágico; Guías clínicas; Recomendaciones

Resumen Los nuevos conceptos en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los constantes avances tecnológicos aplicados al diagnóstico y el tratamiento de esta condición clínica hacen necesarias la revisión frecuente y la actualización de guías clínicas, recomendaciones y posturas oficiales de los principales organismos académicos a nivel mundial. La Asociación Mexicana de Gastroenterología, consciente de esta responsabilidad, reúne a los expertos nacionales de este tema para analizar la evidencia científica más reciente y construir una serie de recomendaciones prácticas para orientar y facilitar el proceso diagnóstico y el tratamiento eficaz de los pacientes afectados por esta enfermedad. Se incluyen algoritmos, diagramas de flujo, cuadros y tablas que concentran estas recomendaciones y se agregan opiniones sobre el manejo de la ERGE en poblaciones sensibles como las mujeres embarazadas y las personas de la tercera edad.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la ERGE publicadas en este artículo representan el resultado final que los expertos nacionales emiten sobre el tema una vez que ha revisado de manera completa y cuidadosa la literatura científica de calidad sobre el tema. No tiene el rigor metodológico de una guía clínica o de un consenso y su objetivo principal es brindar al médico que atiende a pacientes con ERGE un camino práctico para llegar al diagnóstico preciso y a la mejor opción terapéutica en el ánimo de hacer un uso responsable de los recursos humanos y tecnológicos que resulten en menores costos y mayor eficacia en el tratamiento de estos pacientes.

* Autor para correspondencia. Jefatura de Endoscopia y Fisiología Digestiva, Hospital Ángeles Torreón. Paseo del Tecnológico 909-350. Col. Residencial Tecnológico. Torreón, Coahuila, México. C.P. 27250. Teléfono y fax: +52 (871) 222-5411.

Correo electrónico: fhuertaiga@gmail.com (F. Huerta-Iga).

¹ Los nombres de los componentes del Grupo para el estudio de la ERGE 2015 están relacionados en el [anexo 1](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.04.003>

0375-0906/© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease diagnosis;
Gastroesophageal reflux disease treatment;
Clinical guidelines;
Recommendations

Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the *Asociación Mexicana de Gastroenterología*

Abstract Emerging concepts in the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the constant technologic advances in the diagnosis and treatment of this clinical condition make it necessary to frequently review and update the clinical guidelines, recommendations, and official statements from the leading academic groups worldwide. The *Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG)*, aware of this responsibility, brought together national experts in this field to analyze the most recent scientific evidence and formulate a series of practical recommendations to guide and facilitate the diagnostic process and efficacious treatment of these patients. The document includes algorithms, figures, and tables for convenient consultation, along with opinions on GERD management in sensitive populations, such as pregnant women and older adults.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Generalidades, fisiopatología y presentación clínica

Definición y concepto general de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La ERGE se debe al ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de la unión gastroesofágica, el cual causa síntomas y/o lesiones esofágicas que llegan a afectar la salud y calidad de vida de los individuos que la presentan^{1,2}.

Clasificación y definición de los principales fenotipos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

A nivel mundial, la clasificación de la ERGE más utilizada es la de Montreal³ (fig. 1). En ella la ERGE se divide en 2 grandes grupos: los síndromes esofágicos y los extraesofágicos.

Los síndromes esofágicos se subdividen a su vez en aquellos que se caracterizan por ser solamente sintomáticos, como la ERGE no erosiva (ERNE) y dolor torácico no cardíaco, y aquellos en los que además de los síntomas se presentan lesiones visibles macroscópicamente en una endoscopia convencional. Tradicionalmente, y desde un punto de vista práctico, se reconocen 3 variedades fenotípicas de ERGE que pueden ser diagnosticadas con el solo uso de la endoscopia: ERNE, ERGE erosiva y esófago de Barrett (EB). Sin embargo, en los pacientes con ERNE se debe tener cuidado en descartar la presencia de pirosis funcional. El común denominador en todas estas variantes son los síntomas y se establece que cada una tiene un comportamiento clínico diferente.

En cuanto a los síndromes extraesofágicos, estos se subdividen en aquellos con evidencia clínica suficiente para relacionar el síntoma con la ERGE, como tos crónica, laringitis posterior, asma de difícil control y erosiones dentales, y en aquellos en los que no se ha logrado apoyar la relación entre la ERGE y el síntoma, como faringitis, sinusitis, otitis media recurrente y fibrosis pulmonar.

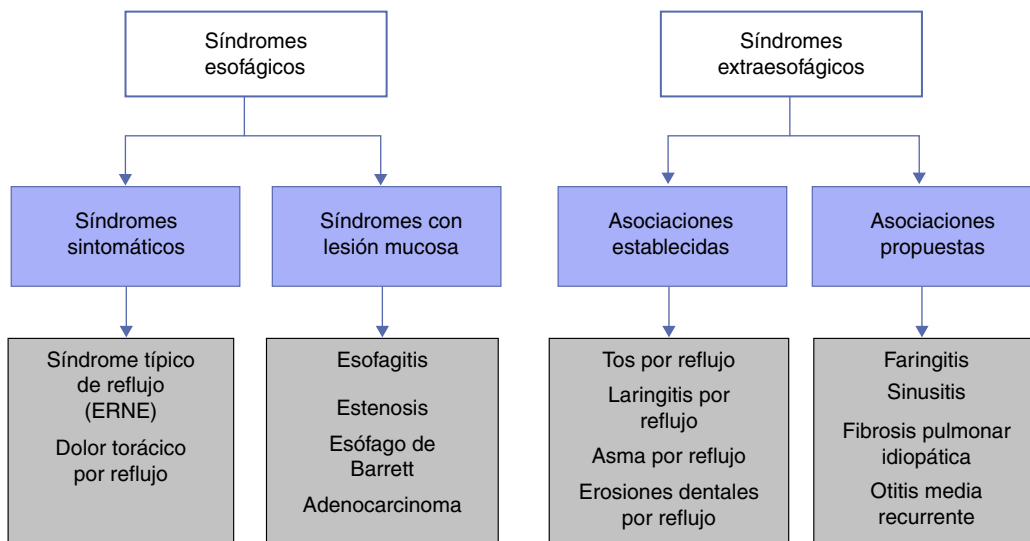


Figura 1 Clasificación de Montreal para la ERGE. Tomado de Vakil et al.³.

Tabla 1 Prevalencia mundial de pirosis y/o regurgitaciones al menos una vez por semana

Región o país	Pirosis y/o regurgitaciones al menos una vez por semana
Estados Unidos	18.1%-27.8%
Europa	8.8%-25.9%
Lejano Oriente	2.2%-7.8%
Australia	11.6%
Argentina	23.0%
México	19.6%-40%

Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La ERGE es una enfermedad frecuente aunque su prevalencia es difícil de estimar, sobre todo si se toma en cuenta la frecuencia de los síntomas, ya que los diferentes estudios publicados sobre el tema generalmente hablan de prevalencia de los síntomas indicativos de la enfermedad, muy pocos de la ERGE plenamente demostrada.

Analizando solamente los estudios que toman en cuenta la presencia de pirosis o regurgitación una vez por semana, se reporta una prevalencia que oscila entre el 18.1 y el 27.8% en Estados Unidos, del 8.8 al 25.9% en Europa, del 2.2 al 7.8% en el Lejano Oriente, el 11.6% en Australia, el 23% en Argentina y del 19.6 al 40% en México (tabla 1). Sobre la base de los resultados obtenidos en una encuesta nacional reciente realizada en población abierta (SIGAME)⁴, se encontró que, de acuerdo con los criterios de Roma III en población abierta mexicana, la frecuencia de pirosis o regurgitaciones al menos una vez por semana es del 12.1% (IC del 95%, 11.09 a 13.1), del 1.2% (IC del 95%, 0.09 a 1.3) en quienes presentan los síntomas todos los días y del 49.1% (IC del 95%, 47.5 a 50.6) en quienes los presenta al menos una vez al mes (tabla 2). En este estudio se concluye que la ERGE es una enfermedad con una alta prevalencia en nuestro país, que se presenta con regurgitaciones como principal síntoma, seguido de la pirosis y de la presencia de sabor amargo en la boca. Los sujetos con síntomas de ERGE tuvieron significativamente mayor edad. Un análisis multivariado demostró que la mayor prevalencia se encontró en el sexo masculino, con estudios universitarios o profesionistas y que pertenecen a estratos económicos medio-alto y alto.

El estudio internacional DIGEST⁵ estimó que la prevalencia de síntomas de ERGE es de un 7.7% y que del conjunto de síntomas digestivos la pirosis es el más frecuente (13.5%), mientras que la regurgitación representa un porcentaje también importante (10.2%).

Tabla 2 Prevalencia de pirosis y/o regurgitaciones en México sobre la base de su frecuencia

Pirosis y/o regurgitaciones en México (SIGAME)	
Diarias	1.2%
Una vez por semana	12.1%
Una vez al mes	49.1%

En Latinoamérica, se cuenta con escasa literatura sobre la prevalencia de la ERGE. Una revisión sistemática evaluó algunos estudios de prevalencia en la región (8 estudios en total, uno argentino, 5 brasileños y 2 de México), concluyendo que en esta región la prevalencia fue del 3 al 11.9%⁶.

Incidencia mundial y nacional

Hay muy poca información sobre la incidencia de ERGE, no hay reportes nacionales y muy pocos extranjeros; en China⁷ se reporta un 5% de esofagitis en endoscopias realizadas en población abierta y del 22.5% en pacientes con pirosis, mientras que en Irán se reporta una incidencia del 1.77 al 2.80%⁸.

Factores de riesgo y población susceptible

Son factores de riesgo para el desarrollo de la ERGE: herencia, sobrepeso, obesidad central, tabaquismo, alcohol y embarazo, entre los más importantes.

No deben confundirse con los factores que favorecen o exacerbaban el reflujo gastroesofágico (RGE), como grasas, chocolate, café, alcohol y manga gástrica, aunque la evidencia es bastante pobre y hasta controversial, por lo que debe individualizarse para cada paciente⁹.

El *Helicobacter pylori* no participa en la fisiopatología de la ERGE de manera directa, por lo que su erradicación no debe ser considerada como parte del tratamiento de la ERGE.

Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La fisiopatología es multifactorial. El principal mecanismo fisiopatológico en la ERGE son las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), definidas como la relajación del EEI de > 1 mmHg/s con duración de menos de 10 s y un nadir de presión de < 2 mmHg en ausencia de una deglución 4 s antes y 2 s después del inicio de la relajación del EEI.

Otros mecanismos que participan en la ERGE son los trastornos en el aclaramiento esofágico, sea mecánico (peristalsis o la gravedad de la Tierra) o químico (saliva), alteraciones en la barrera antirreflujo (hernia hiatal, presión disminuida del EEI), un vaciamiento gástrico retrasado e incluso el reflujo duodeno-gástrico¹⁰.

En cuanto a la fisiopatología de las manifestaciones extraesofágicas, se basa en el daño directo del ácido sobre la mucosa faríngea y posibles episodios de microbroncoaspiración, así como en la distensión del esófago con un reflejo vago-vagal que genera broncoespasmo y sintomatología asociada.

Diagnóstico

Síntomas

Los síntomas típicos de la ERGE son pirosis y regurgitaciones. La presencia de síntomas típicos 2 o más veces por semana en un paciente joven (menos de 50 años), sin datos de alarma, establecen el diagnóstico presuntivo de ERGE. En

Clasificación de Los Ángeles	
Grado A	≥ 1 ruptura mucosa ≤ 5 mm sin pasar pliegues
Grado B	≥ 1 ruptura mucosa > 5 mm sin pasar pliegues
Grado C	Una o más rupturas mucosas que pasan pliegues e involucran < 75% de la circunferencia del esófago.
Grado D	Una o más rupturas mucosas que involucran al menos el 75% de la circunferencia del esófago.

Figura 2 Clasificación de Los Ángeles.

Tomado de Lundell et al. Gut 1999;45(2):172-180.

estos pacientes se recomienda una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP)^{2,11,12}.

Prueba terapéutica

La prueba terapéutica con IBP puede usarse para el diagnóstico de ERGE en pacientes con síntomas típicos sin datos de alarma. No hay consenso acerca del tipo de IBP, dosis, duración y evaluación de resultados. En general, se recomienda usar dosis doble de IBP por un mínimo de 2 semanas y se considera positiva cuando la mejoría de los síntomas es superior al 50%. Aunque esta prueba es fácil de hacer y ampliamente disponible, su sensibilidad y especificidad son bajas¹²⁻¹⁴.

Cuestionarios de síntomas

Los cuestionarios de síntomas son herramientas que identifican a pacientes con ERGE. Algunos como el ReQuest, Carlsson-Dent y RDQ han sido validados en español. Se usan frecuentemente en estudios de investigación, pero su utilidad en la práctica clínica es limitada por los niveles de sensibilidad y especificidad subóptimos¹⁵⁻¹⁸.

Endoscopia convencional y biopsias

La endoscopia no debe usarse de forma rutinaria como prueba de escrutinio para ERGE por su pobre sensibilidad diagnóstica.

La endoscopia es útil para la detección de las complicaciones de la ERGE como esofagitis (fig. 2), estenosis, EB y adenocarcinoma. Por lo tanto, está indicada en los casos de ERGE de más de 5 años de evolución o ERGE refractaria, en pacientes con signos de alarma como disfagia, hemorragia digestiva, dolor torácico y pérdida de peso no buscada, así como en aquellos pacientes con factores de riesgo para EB y en los casos con sospecha de esofagitis eosinofílica^{2,12,19}.

La toma de biopsias durante una endoscopia está indicada en los casos con lesiones indicativas de EB y sospecha de esofagitis eosinofílica. No deben tomarse biopsias para confirmar el diagnóstico de ERGE.

Endoscopia de magnificación y uso de filtros ópticos

La endoscopia de magnificación, con cromoendoscopia convencional o electrónica (NBI, FICE, i-Scan) permite identificar microerosiones y alteraciones en el patrón vascular de la mucosa esofágica en pacientes con ERGE no erosiva. La endomicroscopia confocal láser evalúa la histología de la mucosa esofágica a nivel celular y subcelular en tiempo

real y permite realizar biopsias dirigidas para la detección de displasia en EB. Estas técnicas no se recomiendan en la evaluación de rutina de los pacientes con ERGE²⁰⁻²³.

Esofagograma

El esofagograma no es útil para el diagnóstico de ERGE. Está indicado en la evaluación de estenosis esofágicas, hernias hiatales grandes y sospecha de esófago corto en pacientes candidatos a cirugía antirreflujo²⁴.

Monitorización del pH esofágico (pH-metría)

La medición ambulatoria del pH esofágico de 24 horas a 48 horas (pH-metría) está indicada en los pacientes con síntomas típicos o extraesofágicos de ERGE, con endoscopia negativa que no responden al tratamiento con IBP y para confirmar la presencia de reflujo patológico en pacientes candidatos a cirugía antirreflujo sin evidencia de lesiones de la mucosa esofágica en la endoscopia. Se debe tener cuidado de suspender los medicamentos bloqueadores de ácido al menos 7 días antes del estudio. La medición del pH intragástrico, en el esófago proximal o en la hipofaringe no se recomienda de manera rutinaria en la evaluación de los pacientes con ERGE²⁵.

Sistema Bravo

El sistema inalámbrico (cápsula Bravo) de medición de pH esofágico, en comparación con los equipos de pH con catéter, es mejor tolerado por el paciente y tiene mayor sensibilidad para detectar el reflujo ácido y establecer la asociación de los síntomas con los episodios de reflujo. Sus limitantes son el costo y la disponibilidad, dolor torácico y no detecta reflujo no ácido²⁶⁻²⁸.

pH-impedancia esofágica

La medición ambulatoria de la pH-impedancia esofágica de 24 h está indicada en los casos de ERGE refractaria con el objetivo de identificar el papel del reflujo no ácido en los síntomas persistentes que no responden a IBP. Permite detectar eructos supragástricos excesivos y descartar rumiación en combinación con la manometría de alta resolución pero no diagnóstica reflujo biliar^{12,29,30}.

La indicación de realizar la medición del reflujo esofágico con o sin IBP dependerá de la probabilidad preprueba de tener ERGE:

- Los pacientes con baja probabilidad preprueba de tener ERGE, es decir, aquellos pacientes con síntomas refractarios a IBP, con manifestaciones extraesofágicas, endoscopia negativa o aquellos candidatos a cirugía antirreflujo, pueden evaluarse con pH-metría convencional, pH-impedancia o cápsula Bravo sin tratamiento con IBP³¹.
- Los pacientes con alta probabilidad preprueba de tener ERGE, es decir, aquellos pacientes con síntomas típicos, endoscopia con hernia hiatal o con respuesta a IBP, deben evaluarse con pH-impedancia y con tratamiento con IBP.

Índice de síntomas y probabilidad de asociación al síntoma

Los índices de asociación de los síntomas con los episodios de reflujo (índice de síntomas y probabilidad de asociación sintomática) son útiles para clasificar a los pacientes con ERGE según los criterios de Roma.

Debido a que su exactitud depende del adecuado registro de los síntomas por el paciente y del porcentaje del tiempo con reflujo, no deben emplearse como criterios únicos para indicar cirugía antirreflujo^{32,33}.

Bilitec

La medición ambulatoria del reflujo duodeno-gastroesofágico con Bilitec 2000 tiene poca utilidad clínica y actualmente no está disponible. Su uso se limita a estudios de investigación^{34,35}.

Manometría esofágica

La manometría esofágica no es útil para el diagnóstico de ERGE. Debe realizarse rutinariamente en la evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a cirugía antirreflujo con el objetivo de descartar alteraciones graves de la motilidad esofágica (acalasia, escleroderma). Está indicada para la localización del EEI y colocación apropiada de los electrodos de pH^{32,36}.

Manometría de alta resolución e impedancia

La manometría esofágica de alta resolución es superior a la manometría convencional en cuanto al rendimiento diagnóstico, ya que utiliza un sistema de medición objetivo y estandarizado, y permite ver la contractilidad de todo el esófago en forma simultánea por lo que los patrones de contractilidad se reconocen más fácilmente y tienen mayor reproducibilidad. Es muy útil en la evaluación de la disfagia después de cirugía antirreflujo. Cuando se combina con impedancia, permite distinguir la rumiación de la regurgitación asociada a ERGE y detecta los eructos supragástricos excesivos asociados a ERGE^{37,38}.

Otras tecnologías para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Existen nuevas técnicas en la evaluación diagnóstica de los pacientes con ERGE cuya utilidad clínica aún está en investigación e incluyen:

- La medición de la impedancia de la mucosa esofágica discrimina a los pacientes con ERGE de aquellos sin ERGE, con acalasia y con esofagitis eosinofílica³⁹.
- La determinación de pepsina salival mediante anticuerpos monoclonales es un método no invasivo que distingue a los pacientes con ERGE de aquellos con pirosis funcional e identifica a los pacientes con reflujo laringofaríngeo. Su sensibilidad y especificidad diagnóstica dependen de los niveles de pepsina y del número y el horario de las

muestras de saliva analizadas. Se recomiendan 2 muestras en el período posprandial⁴⁰.

- El sistema de medición del pH faríngeo (Restech) es un nuevo sistema para la detección de ácido en forma líquida o en aerosol en la hipofaringe durante 24 h. Tiene pobre correlación con pH-impedancia y su papel como predictor de respuesta al tratamiento quirúrgico es controversial⁴¹.
- La impedancia-pH hipofaríngea es una técnica novedosa diseñada específicamente para la detección de episodios de reflujo en el esófago proximal y la hipofaringe. Ha mostrado ventajas en la detección de reflujo laringofaríngeo en broncopulmonares; sin embargo, su utilidad como predictor de respuesta a tratamiento quirúrgico aún no es clara⁴².
- La planimetría con impedancia que utiliza la sonda endoscópica de imagen funcional intraluminal (ENDO-FLIP) mide la distensibilidad del esófago y de la unión esofagogástrica. Su utilidad en el diagnóstico de la ERGE y en la calibración de la funduplicatura durante la cirugía antirreflujo está aún en evaluación^{43,44}.

Tratamiento médico

Objetivos del tratamiento

El tratamiento de la ERGE debe individualizarse y debe orientarse a la presentación clínica de la enfermedad y a la intensidad de los síntomas.

En la variante no erosiva con síntomas típicos el objetivo será el control de los síntomas. En la variante erosiva, el objetivo será la cicatrización de las erosiones y evitar el desarrollo de complicaciones.

En los pacientes con EB, el objetivo será evitar la progresión a displasia y adenocarcinoma.

En los pacientes con ERGE atípico (tos, asma, laringitis, etc.) el objetivo será el control de los síntomas y evitar el desarrollo de complicaciones, siempre y cuando exista evidencia que asocie los síntomas laríngeos con ERGE (véase la sección de diagnóstico).

Tratamiento no farmacológico

Modificaciones en el estilo de vida

Las modificaciones en el estilo de vida y las recomendaciones dietéticas deben de individualizarse para cada paciente^{45,46}. La evidencia demuestra que es recomendable:

- Bajar de peso en sujetos con sobrepeso y obesidad⁴⁷.
- Dejar de fumar^{45,46}.
- Disminuir el consumo de alcohol⁴⁵.
- Elevar la cabecera de la cama^{48,49}.
- Dormir en decúbito lateral izquierdo.
- Evitar la ingesta de alimentos de forma abundante al menos 2 h antes de acostarse en la noche, en especial si el sujeto presenta síntomas nocturnos⁵⁰.

No hay evidencia para recomendar de forma generalizada la eliminación de alimentos que aparentemente pueden desencadenar síntomas de reflujo, como por ejemplo: comida condimentada, frutas cítricas, alimentos con

Tabla 3 Regímenes y tipos de dosis de los inhibidores de la bomba de protones

Inhibidor de la bomba	Dosis estándar	Doble dosis	Dosis dividida ^a
<i>Convencionales</i>			
Omeprazol	20 mg 30 min antes del desayuno	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	10 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Lansoprazol	15 mg 30 min antes del desayuno	15 mg 30 min antes del desayuno y la cena	–
Rabeprazol	20 mg 30 min antes del desayuno	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	10 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Pantoprazol	40 mg 30 min antes del desayuno	40 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Esomeprazol	40 mg 30 min antes del desayuno	40 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
<i>Liberación dual retardada</i>			
Dexlansoprazol	30 mg por la mañana, independiente de la ingesta de alimentos	60 mg por la mañana, independiente de la ingesta de alimentos	–
<i>Liberación inmediata</i>			
Omeprazol + HCO ₃	20 mg + 1,100 mg 30 min antes del desayuno	40 mg + 1,100 mg 30 min antes del desayuno	–

^a Se presentan solo los IBP donde existe evidencia para recomendar esto.

alto contenido en grasas, productos con cafeína y las bebidas carbonatadas⁴⁵. Si el paciente identifica que alguno de estos alimentos está asociado a sus síntomas, se pueden beneficiar al evitar su consumo.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos utilizados en el manejo de la ERGE son: los antiácidos, alginatos, sucralfato, antagonistas de los receptores de histamina H₂ (ARH₂), procinéticos, IBP e inhibidores de las RTEII.

Antiácidos y alginatos

Los antiácidos y los alginatos se recomiendan para el alivio sintomático y no contribuyen a la cicatrización de las erosiones ni evitan el desarrollo de complicaciones^{51,52}. No hay evidencia que apoye su uso crónico.

Antagonistas de los receptores de histamina H₂

No deben ser utilizados como tratamiento de primera línea y son auxiliares en el manejo con IBP⁵³. Pueden ser utilizados en casos de ERGE con síntomas típicos y esporádicos. También se pueden usar como tratamiento en casos de ERNE si produce alivio sintomático y en casos de ERGE nocturno (junto con IBP por la mañana) pero se recomienda por períodos cortos, ya que después de 7 días se produce taquiflaxia al medicamento^{54,55}. También se encuentran indicados en la ERGE en el contexto de efectos secundarios o hipersensibilidad a los IBP.

Sucralfato

No existe evidencia para su recomendación¹².

Procinéticos

Estos medicamentos no deben ser utilizados como tratamiento único en el manejo de la ERGE. Cuando existan síntomas que indican alteraciones en el vaciamiento gástrico (p. ej., sobreposición con dispepsia), los procinéticos se pueden emplear en combinación con IBP^{2,56,57}.

Es importante considerar que los procinéticos pueden tener efectos secundarios relevantes que deben vigilarse, como hiperprolactinemia, disquinesia tardía, diarrea y cefalea.

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la ERGE en todas sus formas clínicas, ya que proporcionan un mayor alivio sintomático y más rápido, así como mayores porcentajes de cicatrización cuando son comparados con el placebo, los antiácidos y los ARH₂^{51-55,58}.

En la actualidad, existen varios IBP (tabla 3) y todos ellos prescritos en forma adecuada son eficaces^{2,12,53}. Aunque los estudios muestran tasas variables en el control del pH intragástrico y en la respuesta sintomática, los metaanálisis han demostrado que la efectividad es similar entre los diferentes IBP⁵⁹.

Es importante instruir a los pacientes que los IBP «convencionales» deben ser ingeridos al menos 30 min antes del desayuno, ya que es el momento del día en donde se encuentra la mayor cantidad de bombas activas en las células parietales¹². Recientemente se encuentra disponible un IBP con mecanismo de liberación dual retardada, el dexlansoprazol, el cual ha demostrado en estudios de farmacocinética que mantiene niveles terapéuticos adecuados independientemente de la ingesta de alimentos, lo que facilita la adherencia al tratamiento⁶⁰. El uso de dexlansoprazol incluso se ha recomendado en algunos estudios como terapia de mantenimiento en pacientes con ERNE que han logrado el control de sus síntomas con doble dosis de IBP

convencionales⁶¹. Sin embargo, son necesarios más estudios que comparen el dexlansoprazol con los otros IBP. También se encuentra disponible en nuestro país una combinación de omeprazol con bicarbonato sin capa entérica considerado como un fármaco de liberación inmediata, lo que aparentemente le confiere un efecto más rápido. Sin embargo, se necesitan más estudios al respecto.

Seguridad a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones

En general, se consideran medicamentos seguros y sus efectos adversos son raros (< 2%) siendo los más comunes: náuseas, diarrea, dolor de cabeza, insomnio y anafilaxia⁶².

Respecto a la seguridad a largo plazo, se han descrito algunos eventos adversos en los últimos años: osteoporosis^{63,64}, deficiencias vitamínicas⁶⁵, pólipos hiperplásicos⁶⁶, interacción con medicamentos (clopidogrel)^{67,68}, sobrepoblación bacteriana e infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*)⁶⁹⁻⁷¹.

Debido a esto, se han realizado múltiples metaanálisis con resultados controversiales, aunque la evidencia permite hacer las siguientes recomendaciones:

- El uso crónico de IBP, en especial en sujetos de más de 65 años, es un factor de riesgo para infección por *C. difficile* y otras infecciones enterales, como *Salmonella* y *Campylobacter*⁶⁹.
- El uso crónico de IBP no debe considerarse como el único factor de riesgo para osteoporosis⁶⁴.
- Aunque el uso de IBP por períodos cortos se asocia al desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad en población de alto riesgo, este no es mayor que el asociado con el uso de ARH₂^{70,71}.
- El uso de IBP de forma concomitante con clopidogrel no incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares^{67,68}.

Inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

El baclofeno es el medicamento que hasta el momento ha demostrado mayor utilidad para disminuir las RTEEI. Aunque este fármaco no está disponible en nuestro país, existe evidencia moderada de que el uso de este agonista GABA- β disminuye las relajaciones transitorias del esfínter, con lo que disminuyen los episodios de reflujo (ácido y no ácido)^{72,73}. Su uso se recomienda como adyuvante a los IBP en pacientes con falla a estos, aunque se deben de considerar su alta incidencia de efectos adversos, como cefalea, mareos y estreñimiento, que limitan su uso clínico.

Estrategias de tratamiento y duración

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva

En estos casos se recomienda usar un IBP en su dosis estándar (tabla 3) por un período de 4 semanas (fig. 3)^{2,12,58}. En caso de lograr control sintomático, se suspende el medicamento y se reinicia en caso de recaída^{74,75}.

En caso de recaída se puede optar por los siguientes esquemas de mantenimiento con IBP:

- a. *Continuo*: utilizar de forma ininterrumpida la dosis mínima del IBP que proporcione control sintomático⁷³.
- b. A *demanda*: utilizar la dosis estándar cada vez que el paciente presente síntomas y suspenderlo cuando se hayan controlado los síntomas⁷².
- c. *Intermitente*: utilizar la dosis estándar por períodos definidos de al menos 2-4 semanas cada vez que tenga recaída de síntomas⁷³. Otra opción de mantenimiento es pasar de un IBP a un ARH₂ y este utilizarse por períodos cortos y solo en caso se síntomas leves o intermitentes⁷⁶.

En caso de que con la dosis inicial de IBP la respuesta sea parcial o no exista respuesta, se deben de investigar las siguientes situaciones (fig. 3)⁷⁷:

- Que exista una adecuada prescripción y administración del fármaco.
- La calidad del producto.
- El apego al tratamiento.

Si se han descartado cualquiera de las situaciones anteriores, entonces el duplicar la dosis (dosis doble, véase la tabla 3), el cambiar de IBP o el dividir la dosis en el día (si existen síntomas nocturnos) son estrategias que deben ser probadas⁷⁸⁻⁸². Si a pesar de estas medidas no existe control de los síntomas, el paciente deberá de reevaluarse (véase Diagnóstico) y catalogarse como falla al IBP o ERGE refractaria.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva

En los casos de ERGE erosiva, el tratamiento durante 8 semanas con IBP consigue el control de los síntomas y la curación endoscópica de las lesiones en más del 80% de los casos^{2,12,51}. La duración dependerá de la severidad de las lesiones (fig. 4).

En los casos de esofagitis C y D, los expertos recomiendan la realización de otra endoscopia entre las 8 a 12 semanas del inicio del tratamiento para descartar la presencia de EB que haya sido ocultado por la inflamación. Debido a que en los casos C y D la recurrencia es cercana al 100% a los 6 meses, se recomienda la valoración endoscópica al terminar el tratamiento^{77,83}. En estos casos debe individualizarse el tratamiento de mantenimiento y evaluar, de acuerdo con las expectativas del paciente y su entorno, opciones que pueden incluir tratamiento continuo con IBP e incluso la posibilidad de tratamiento quirúrgico (véase la sección de Tratamiento quirúrgico).

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico atípica

Manifestaciones extraesofágicas con síntomas típicos: en los pacientes con síntomas extraesofágicos (laringitis, tos y asma) y que también presenten síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación) está indicado iniciar con una prueba terapéutica con IBP (doble dosis por 8 a 12 semanas)¹². En estos casos la respuesta sobre los síntomas atípicos es impredecible. Si existe buena respuesta, el tratamiento debe ser prolongado y la evidencia indica que se prescriba doble dosis por períodos de hasta 2-3 meses⁸⁴. De no existir mejoría a los 3 meses, lo más probable es que los síntomas sean secundarios a otra causa y ameriten replantear el diagnóstico.

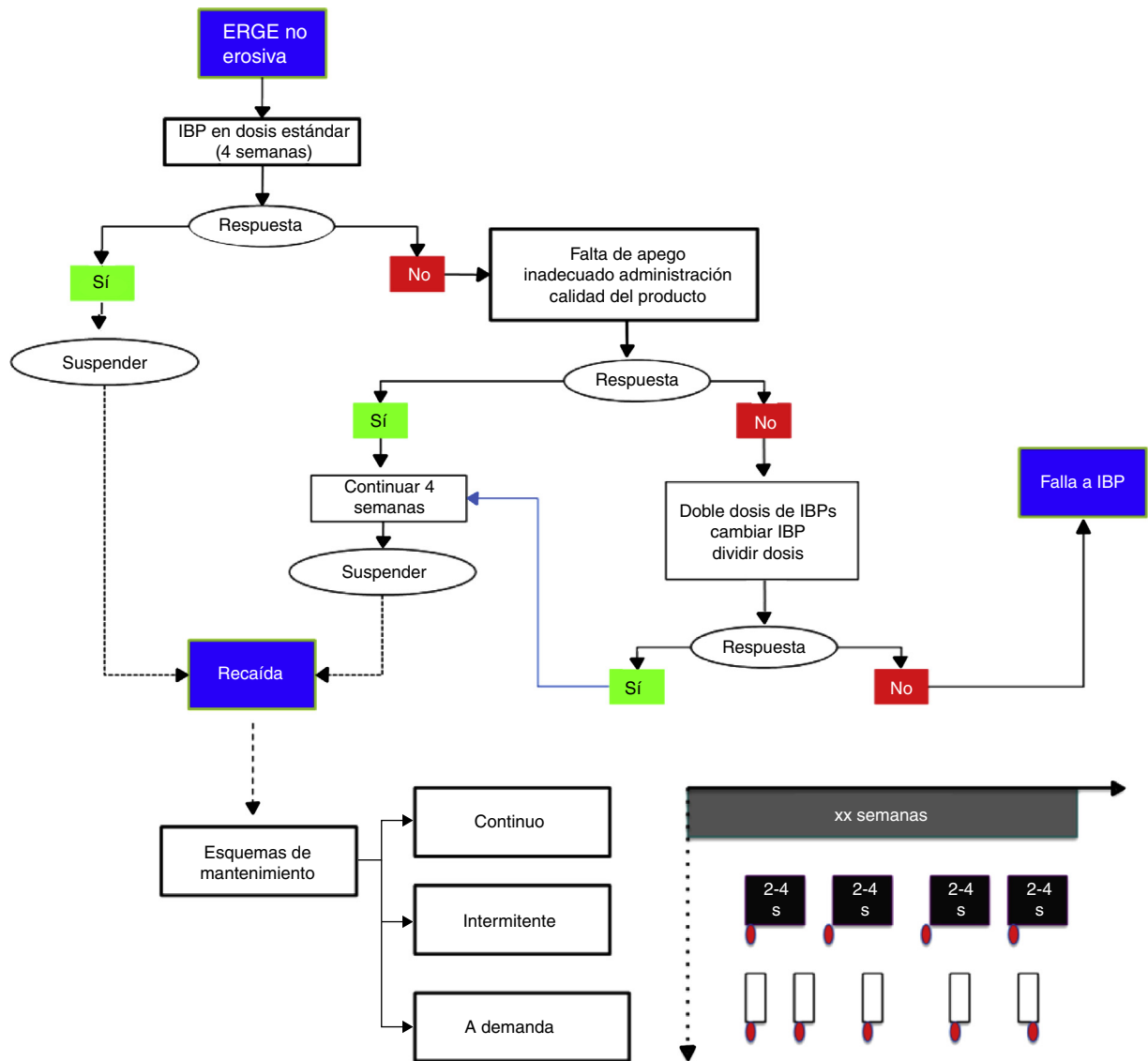


Figura 3 Manejo de la enfermedad por reflujo no erosiva. En los esquemas de mantenimiento propuestos, los puntos rojos indican la reaparición de los síntomas. Por ejemplo, en el esquema a demanda una vez que aparecen los síntomas, el tratamiento se da durante el tiempo que el paciente tiene síntomas (cuadros blancos); por otra parte, en el esquema intermitente la duración puede variar de 2 a 4 semanas, aun cuando los síntomas ya no estén presentes. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

No existe evidencia que apoye el uso de procinéticos en pacientes con reflujo laringofaríngeo, ya sea en forma combinada con IBP o como monoterapia. Una revisión sistemática realizada recientemente, y que incluyó solo 4 estudios de alta calidad para ser analizados, determinó que el riesgo de sesgo en estos estudios fue alto por la heterogeneidad con que se definió el reflujo laringofaríngeo.

En pacientes que solo presentan supuestas manifestaciones atípicas de la ERGE es recomendable la realización de pruebas de monitorización, como pH-metría con impedancia, antes de iniciar el tratamiento con IBP⁸⁵. Si no existe exposición esofágica al ácido anormal o una asociación sintomática positiva, se descarta la ERGE como la causante de los síntomas extraesofágicos y el paciente debe reevaluarse.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva en casos de falla a inhibidores de la bomba de protones (enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria)

En los pacientes catalogados como falla al IBP o ERGE refractaria de acuerdo con la figura 3, deben de reevaluarse para descartar otras causas que expliquen sus síntomas.

Si los pacientes persisten con síntomas típicos, es recomendable hacer una endoscopia para descartar entidades que incluyen la esofagitis eosinofílica y dispepsia orgánica, entre otras, y así replantear el tratamiento^{12,86}. Si la endoscopia es negativa, lo recomendable es hacer manometría y posteriormente la realización de un estudio de monitorización esofágica de pH con impedancia mientras el paciente

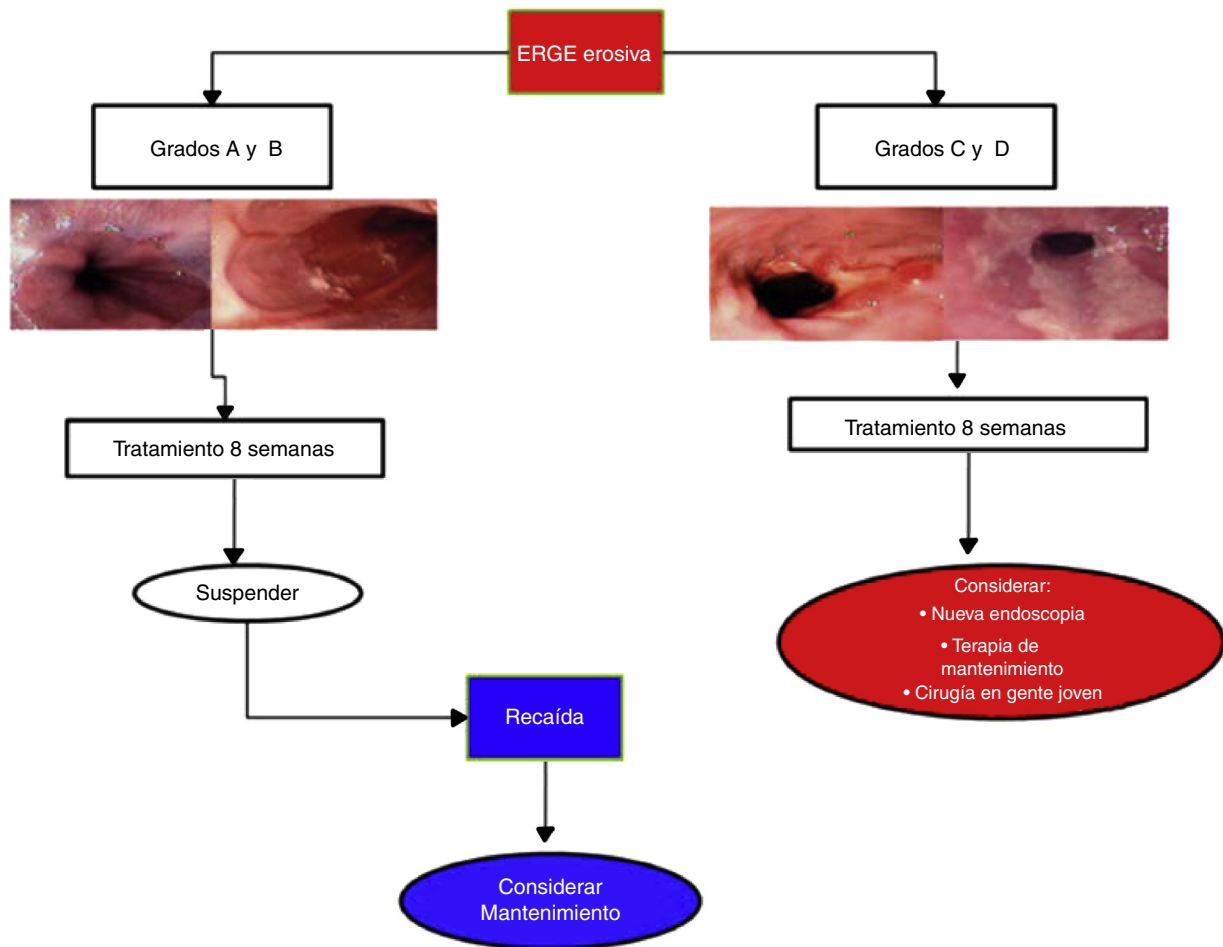


Figura 4 Manejo de la enfermedad por reflujo erosiva.

toma IBP^{12,85}. Sobre la base de este estudio existen 3 posibilidades (fig. 5):

1. *Persistencia de exposición esofágica anormal al ácido:* en estos casos se puede recomendar el cambio de IBP, dividir o aumentar la dosis o agregar dosis nocturna de ARH₂.
2. *Exposición esofágica al ácido normal pero asociación sintomática positiva a reflujo no ácido:* en estos casos el uso de baclofeno está indicado (no disponible en nuestro país) y, aunque aún controversial, algunos estudios indican que el tratamiento quirúrgico puede ser benéfico^{72,73,87,88}.
3. *Estudio negativo (sin evidencia de reflujo ácido y no ácido):* en estos casos se descarta la ERGE como causante de los síntomas y se clasifica como *pirosis funcional*. Para estos casos está indicado el uso de analgésicos viscerales y otros neuromoduladores, como amitriptilina, desipramina, escitalopram y venlafaxina⁸⁹.

Si los pacientes persisten con síntomas atípicos, de no existir mejoría se debe reevaluar por parte del especialista en otorrinolaringología, neumología o alergología o psiquiatría, según sea el caso. Si en la evaluación inicial del caso no se realizó pH-metría, es importante la realización de esta

sin tratamiento y de acuerdo con el resultado replantear el tratamiento. Si esta prueba es negativa, se descarta la ERGE como la causante de los síntomas. Si, por el contrario, esta prueba es positiva, entonces se recomienda cambiar, dividir o aumentar la dosis del IBP.

Tratamiento de casos especiales

Esófago de Barrett

Definición de esófago de Barrett

El EB es una lesión premaligna del esófago que se define como el reemplazo del epitelio escamoso de la porción distal del esófago por epitelio columnar, de cualquier longitud, sospechado por su apariencia endoscópica y corroborado por el estudio histopatológico con el reporte de metaplasia intestinal completa^{90,91}.

Prevalencia y factores de riesgo para el esófago de Barrett

La ERGE es el factor patogénico más importante para el desarrollo de EB; su prevalencia en pacientes con ERGE oscila entre el 10 y el 15%. Existen factores adicionales, como la raza, edad, el sexo masculino, el tabaquismo, la

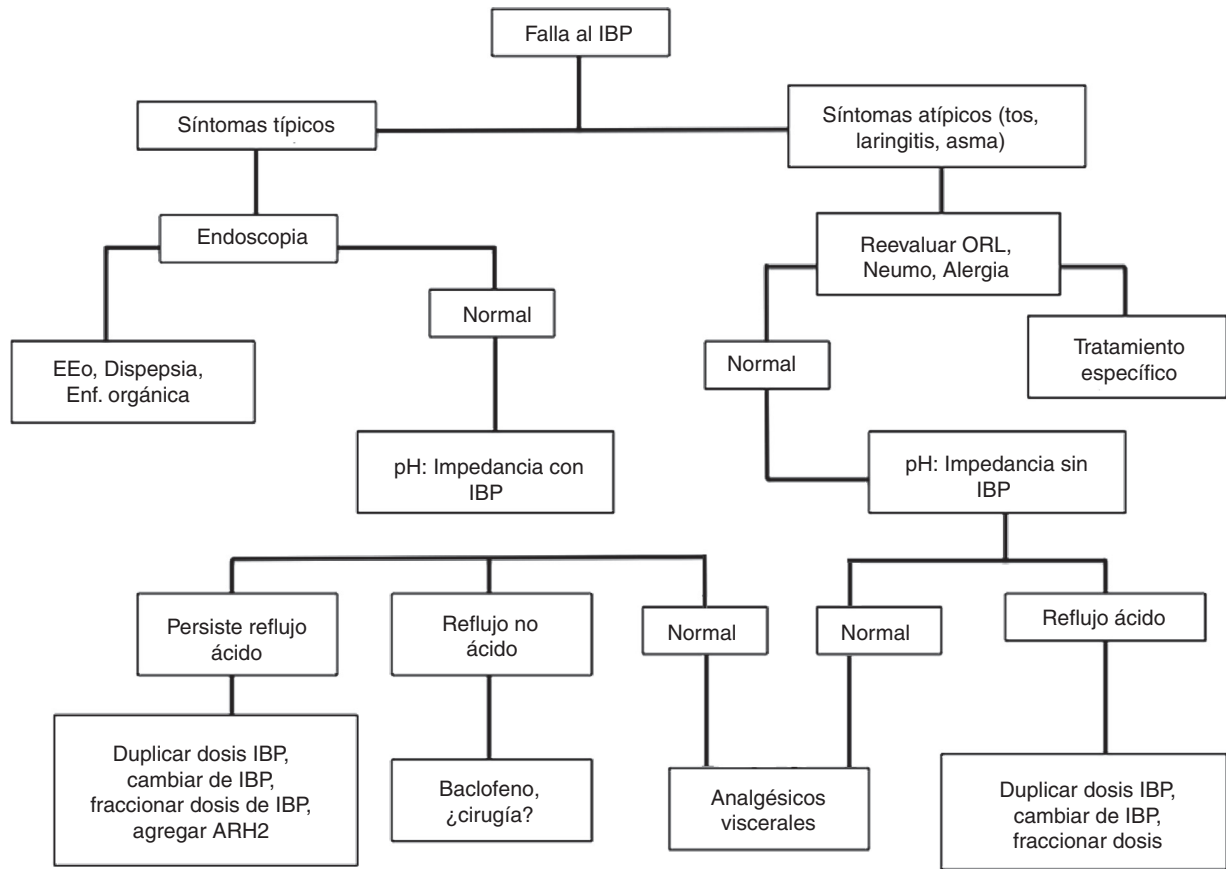


Figura 5 Manejo de la falla a IBP o ERGE refractaria. ARH₂: antagonistas de los receptores; EEO: esofagitis eosinofílica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ORL: Otorrinolaringología.

obesidad, la presencia de hernia hiatal, entre otros, que también desempeñan un importante papel⁹².

La búsqueda intencional del EB por endoscopia se justifica en sujetos portadores de varios factores de riesgo: Hombres mayores de 50 años, historia de síntomas de RGE de larga evolución (más de 5 años), sobre todo si presentan obesidad o sobrepeso^{91,93}.

La sola presencia de síntomas de RGE no es justificación suficiente para realizar una endoscopia en búsqueda de EB. A pesar de que un porcentaje considerable de la población adulta refiere síntomas de reflujo, solo una pequeña proporción de ellos desarrollará EB. La prevalencia reportada de EB en la población general varía entre 1.2 y el 1.6%^{94,95}.

Tratamiento y vigilancia del esófago de Barrett

Idealmente, los casos de EB deben ser tratados por un especialista y preferentemente en centros de referencia. A pesar de que en el momento actual no se cuenta con suficiente evidencia para apoyar el tratamiento médico o quirúrgico como estrategia para prevenir la progresión neoplásica del EB, los IBP deben ser utilizados para controlar los síntomas del reflujo, preferentemente en un esquema de toma continua.

En todo paciente portador de EB se recomienda la vigilancia endoscópica del mismo a intervalos establecidos de acuerdo con la presencia y el grado de displasia. En caso de diagnóstico de displasia, esta debe ser confirmada por un

segundo patólogo o, de ser posible, el envío de la muestra a un patólogo experto. Es altamente recomendable dar tratamiento intenso con IBP entre endoscopias de seguimiento.

Las estrategias recomendadas para la vigilancia endoscópica son las siguientes (tabla 4):

- EB sin displasia: se recomienda vigilancia endoscópica con biopsia en el primer año. Si el paciente continúa sin displasia, se debe realizar endoscopia con biopsia cada 5 años.
- EB con displasia de bajo grado: endoscopia con biopsia dirigida al sitio de displasia cada 6 meses. Después de 2 años consecutivos sin displasia, se regresa al esquema de endoscopia sin displasia.
- EB con displasia de alto grado: resección endoscópica o quirúrgica sobre la base de la disponibilidad de recursos y de endoscopistas entrenados o cirujanos expertos. Si no es candidato o no acepta la resección, se debe realizar endoscopia con biopsia cada 3 meses.

La recomendación actual del tratamiento endoscópico del EB es la resección endoscópica de la mucosa de las lesiones visibles y/o la ablación con radiofrecuencia del EB residual para evitar lesiones metacrónicas o neoplasia recurrente, así como el seguimiento de los pacientes con vigilancia endoscópica.

Tabla 4 Recomendaciones para la vigilancia del esófago de Barrett

Sociedad	Displasia de alto grado	Displasia de bajo grado	Sin displasia
AGA ⁹⁴	Tratamiento definitivo REM/ARF o vigilancia cada 3 meses	Repetir EGD en 6 meses. Si hay displasia: ARF o vigilancia anual	EGD cada 3-5 años. Seleccionar a pacientes con riesgo elevado (ARF)
ASGE ^a	Tratamiento definitivo	EGD cada 6 meses por 2 años, después cada año	2 EGD durante el primer año; después cada 3 años
ACG ⁹⁸	Tratamiento definitivo	Repetir EGD a los 6 meses; después cada año hasta regresión	2 EGD durante el primer año; después cada 3 años

ARF: ablación con radiofrecuencia; EGD: esofago-gastro-duodenoscopia; REM: resección endoscópica de mucosa.

^a Tomado de Hirota et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4):570-580.

La terapia de ablación endoscópica con nitrógeno líquido en spray (crioterapia) ha mostrado ser eficaz en estudios pequeños y se ha propuesto como terapia alternativa para tratar la displasia de alto grado en pacientes con EB, pero en la actualidad no se recomienda como terapia de primera línea.

Manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no complicada

En la actualidad, existen 2 métodos disponibles clínicamente para el manejo de la ERGE no complicada, la ablación con radiofrecuencia (Stretta) y la funduplicatura endoluminal con el método EsophyX. La efectividad de estos métodos no está bien comprobada y no deben ser recomendados en todos los pacientes.

Manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada (estenosis esofágica)

- El tratamiento inicial de elección para el manejo de las estenosis esofágicas por reflujo es la dilatación endoscópica con bujías o con balón.
- No existe evidencia de una clara ventaja entre el uso de bujías o balones de dilatación para el manejo de las estenosis esofágicas por reflujo.
- El manejo de las estenosis refractarias o complejas puede incluir el uso de prótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas o la incisión radiada de la estenosis.
- Los pacientes que reciban tratamiento endoscópico de las estenosis esofágicas por reflujo deben también ser tratados con IBP. A doble dosis y en forma continua.

Manejo quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Antes de considerar cirugía, es indispensable tener documentación objetiva de ERGE ya sea demostrando daño en la mucosa mediante endoscopia (esofagitis al menos grado «B» de Los Ángeles, estenosis o EB igual o mayor a 3 cm de longitud), o mediante pH-metría esofágica de 24 h en ausencia de alteraciones epiteliales. Por lo tanto, todos los pacientes

candidatos a cirugía deben tener una endoscopia preoperatoria y, en algunos casos, una pH-metría para confirmar el diagnóstico. En algunos pacientes puede ser necesaria la realización de un esofagograma e idealmente todos deben contar con una manometría preoperatoria (véase el apartado de Diagnóstico).

Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Pueden ser considerados para tratamiento quirúrgico pacientes con diagnóstico objetivo de ERGE en los siguientes casos:

- Los pacientes que presentan disminución de la calidad de vida, síntomas persistentes que le causen problema, y/o progresión de la enfermedad a pesar de terapia adecuada con IBP^{96,97}.
- Pacientes con buena respuesta a los IBP, dependientes de IBP y una calidad de vida aceptable se consideran para cirugía si el paciente lo desea. Se debe informar de los potenciales efectos colaterales y los riesgos posibles de la cirugía^{98,99}.
- En algunos pacientes con ERNE la cirugía antirreflujo les puede mejorar la calidad de vida^{100,101}.
- Pacientes con síntomas extraesofágicos con correlación positiva de síntomas y buena respuesta al uso de IBP se pueden beneficiar de cirugía antirreflujo¹⁰²⁻¹⁰⁵.
- Pacientes con ERGE y obesidad obtienen mayores beneficios con cirugía bariátrica como la derivación gastro-yeyunal (bypass gástrico) que con cirugía antirreflujo. Las indicaciones son sobre la base del índice de masa corporal y los criterios de cirugía bariátrica^{106,107}.
- Pacientes con hernia hiatal grande (> 5 cm).
- Pacientes con neumonía por aspiración.

Existen dispositivos nuevos, como el LINX y el endostim, que están actualmente en evaluación y que han mostrado resultados prometedores; sin embargo, son necesarios más estudios comparativos y a largo plazo para determinar su lugar en el tratamiento del ERGE¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el embarazo

La pirosis es un síntoma frecuente durante el embarazo y su principal etiología es el efecto hormonal de la progesterona.

Las complicaciones de la ERGE durante el embarazo son poco frecuentes, por lo que la realización rutinaria de estudios diagnósticos como la endoscopia no está indicada.

El tratamiento debe ser en forma ascendente, iniciando con modificaciones al estilo de vida y alimentación. La primera línea de manejo farmacológico debe ser sobre la base de antiácidos y sucralfato. Si los síntomas persisten, se deberá incluir un antagonista de los receptores H₂ excepto nizatidina, por reportes de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en animales de laboratorio, dejando el uso de los IBP para síntomas intratables o complicados y de preferencia a partir del segundo trimestre de gestación. Todos los IBP son considerados por la FDA como clase B, excepto el omeprazol, que es considerado como clase C¹¹²⁻¹¹⁴. Los procinéticos, en general, no se recomiendan para el tratamiento de la ERGE, por lo que su uso en el embarazo debe estar orientado hacia el manejo de las náuseas y el vómito de difícil control, específicamente metoclopramida, catalogada como clase B por la FDA¹¹⁵.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes ancianos

Los objetivos del tratamiento en la ERGE en personas mayores de 65 años son esencialmente los mismos que en las personas menores de esta edad. La prevalencia es difícil de establecer, ya que hay pocos estudios específicos para esta etapa, además de que las enfermedades concomitantes y otros tratamientos dificultan tanto el diagnóstico como el tratamiento. En general, los pacientes de más de 65 años reportan menos frecuencia e intensidad de síntomas como pirosis y regurgitaciones; sin embargo, es frecuente encontrar complicaciones de la ERGE, como hemorragia, estenosis o EB, como primeras manifestaciones de la enfermedad.

Los IBP son la primera línea de tratamiento en cualquiera de las presentaciones clínicas de la ERGE en este grupo de pacientes. Las dosis recomendadas son las mismas y se debe tener en cuenta que es muy probable que el manejo deba indicarse en forma continua. Se debe tener especial cuidado con los IBP que compitan con otros medicamentos que tengan metabolismo hepático a nivel del citocromo P450, como warfarina, fenitoína, teofilina, benzodiazepinas y bloqueadores de los canales de calcio. A este respecto, parece ser que omeprazol y esomeprazol son los IBP que más compiten con estos medicamentos por el sitio de metabolismo a nivel hepático y deberán evitarse en medida de lo posible¹¹⁶.

Financiación

Los autores y coautores agradecen a la Asociación Mexicana de Gastroenterología por el financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores y coautores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores y coautores agradecen al Dr. Francisco Bosques Padilla, presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, por la confianza para la realización del mismo.

Un especial agradecimiento a la Asociación Mexicana de Gastroenterología por la confianza en este grupo de trabajo, así como por el apoyo y el financiamiento para la realización de este importante proyecto.

Anexo 1. Grupo para el estudio de la ERGE 2015

Carmona-Sánchez, Ramón. San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
 Noble-Lugo, Alejandra. Ciudad de México, México.
 Nogueira-de Rojas, José Ramón. Irapuato, Guanajuato, México.
 Soto-Pérez, Julio. Ciudad de México, México.
 Gómez-Escudero, Octavio. Puebla, Puebla, México.
 González-Martínez Marina. Ciudad de México, México.
 Torres-Barrera, Gustavo. Monterrey, Nuevo León, México.
 Abreu y Abreu, Ana Teresa. Ciudad de México, México.
 Uscanga-Domínguez, Luis. Ciudad de México, México.
 Icaza-Chávez, María Eugenia. Mérida, Yucatán, México.
 Bernal-Reyes, Raúl. Pachuca, Hidalgo, México.
 Hernández-Guerrero, Angélica. Ciudad de México, México.
 López-Colombo, Aurelio. Puebla, Puebla, México.
 Coss-Martínez, Enrique. Ciudad de México, México.
 Torres-Villalobos, Gonzalo. Ciudad de México, México.

Referencias

- Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, et al. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico (Parte I). *Rev Gastroenterol Méx.* 2012;77:193-213.
- Mezerville Cantillo LD, Cabas Sánchez J, Contreras F, et al. Practice guideline of the Centroamerican and Caribbean Association of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy for the management of gastroesophageal reflux disease. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014;44:138-53.
- 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.
- Huerta-Iga F. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico SIGAME. Remes-Troche JM 1.^a ed. ASECOM Editorial, S.A. de C.V. 2015. p. 29-42.
- Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol.* 1999;231 Suppl:20-8.
- Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011;41:60-9.
- Chang CS, Poon SK, Lien HC, et al. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:668-71.
- Delavari A, Morado G, Elahi E, et al. Gastroesophageal reflux disease burden in Iran. *Arch Iran Med.* 2015;18:85-8.

9. Festi D, Scaioli E, Baldi F, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1690–701.
10. Tsoukali E, Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:1–6.
11. Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:249–56.
12. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–12.
13. 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 diathnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140:518–22.
14. DeVault KP, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190–200.
15. Bolier EA, Kessing BF, Smout AJ, et al. Systematic review: Questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esoph.* 2015;28:105–20.
16. Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, et al. International validation of ReQuest in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 2007;75 Suppl 1:48–54.
17. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assesment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:1023–9.
18. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruíz JC, et al. Diagnostic usefulness of the Carlsson-Dent questionnaire in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69:16–23.
19. Shaheen NJ, Weinberg DS, Deaberg TD, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157:803–16.
20. Yoshikawa I, Yamasaki M, Yamasaki T, et al. Lugol chromoendoscopy as a diagnostic tool in so-called endoscopy-negative GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:608–703.
21. Hoffman A, Basting N, Goetz M, et al. High-definition endoscopy with i-Scan and lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy.* 2009;41:103–12.
22. Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patientes with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:454–64.
23. Swager A, Curvers WL, Bergman JJ. Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:97–111.
24. Saleh CMG, Smout JPM, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:195–200.
25. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668–85.
26. Roman S, Mion F, Zerbib F, et al. Wireless pH capsule-yield in clinical practice. *Endoscopy.* 2012;44:270–6.
27. Roman S, Pandolfino JE, Woodland P, et al. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1232:358–64.
28. 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.
29. Karamanolis GP, Sifrim D. Patients with refractory gastroesophageal reflux disease: Diagnostic tools. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:6–10.
30. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40:161–6.
31. Villa N, Vela MF. Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:17–26.
32. Jobe BA, Richter JE, Hoppe T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: An evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217:586–97.
33. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:868–74.
34. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez 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.
35. Vaezi MF, Richter JE. Duodeno-gastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:160S–8S.
36. Mello M, Gyawali CP. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:69–87.
37. Koukias N, Woodland P, Yazaki E, et al. Supragastric Belching: Prevalence and association with gastroesophageal reflux disease and esophageal hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:398–403.
38. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:52–9.
39. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology.* 2015;148:334–43.
40. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015;64:373–80.
41. Savarino E, Zentilin P, Savarino V, et al. Functional testing: Pharyngeal pH monitoring and high-resolution manometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1300:226–35.
42. Sun G, Muddana S, Slaughter JC, et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope.* 2009;119:1639–43.
43. Smeets FG, Keszthelyi D, Bouvy ND, et al. Does measurement of esophagogastric junction distensibility by EndoFLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:255–64.
44. Kwiatek MA, Pandolfino JE, Hirano I, et al. Esophagogastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). *Gastrointest Endosc.* 2010;72:272–8.
45. 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.
46. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May 6. pii: S1542-3565(15)00635-7. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.176.[Epub ahead of print].
47. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastro esophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354:2340–8.
48. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion.* 1977;15:104–9.
49. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, et al. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988;33:518–22.

50. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, et al. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2128–34.
51. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007:CD003244.
52. 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.
53. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. 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.* 2013;5:CD002095.
54. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, et al. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 2002;122:625–32.
55. Tougas G, Armstrong D. Efficacy of h₂ receptor antagonists in the treatment of gastroesophageal reflux disease and its symptoms. *Can J Gastroenterol.* 1997;11 Suppl B:51B–4B.
56. Champion MC. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol.* 1997;11 Suppl B:55B–65B.
57. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2412–9.
58. 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 endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010:CD002095.
59. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1452–8.
60. Metz DC, Vakily M, Dixit T, et al. 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;29:928–37.
61. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:247–53.
62. Moayyedi P, Delaney B, Forman D. Gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Evid.* 2005:567–81.
63. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896–904.
64. 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.
65. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56:931–50.
66. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: Does long-term ppi use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med.* 2013;16:449–58.
67. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1304–13.
68. Chen M, Wei JF, Xu YN, et al. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e227–33.
69. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1269–81.
70. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:310–9.
71. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1165–77.
72. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and nonacid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:243–51.
73. Cange L, Johnsson E, Rydholm H, et al. Baclofen-mediated gastroesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:869–73.
74. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. 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;13:907–14.
75. 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.
76. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1095–100.
77. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1473–7.
78. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: A double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:50–6.
79. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 1995;333:1106–10.
80. Hatlebakk JG1, Katz PO, Kuo B, et al. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;122:1235–40.
81. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1105–10.
82. Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD003244.
83. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33:1016–9.
84. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996;100:395–405.
85. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:917–30.
86. Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. Cost-effectiveness model of endoscopic biopsy for eosinophilic esophagitis in patients with refractory GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1439–45.
87. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastroesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93:1483–7.
88. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Reflux parameters as modified by laparoscopic fundoplication in 40 patients with heartburn/regurgitation persisting despite PPI therapy: A study using impedance-pH monitoring. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1099–106.
89. Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13, 251.e1–259.e1.

90. Uscanga-Domínguez LF, Tamayo-de la Cuesta JL. Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Definición, fisiopatogenia y riesgo. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75:112–4.
91. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:1084–91.
92. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361:2548–56.
93. Wang KK, Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:788–97.
94. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endo-scope study. *Gastroenterology.* 2005;129:1825–31.
95. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: The Loiano-Monghidoro study. *Gut.* 2008;57:1354–9.
96. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2014;28:1753–73.
97. Fein M, Bueter M, Thalheimer A. Ten year outcome of laparoscopic antireflux procedures. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1893–9.
98. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305:1969–1977.
99. Wileman SM, McCann S, Grant AM, et al. Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD003243, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003243.pub2>.
100. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2010;97:845–52.
101. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2009;96:1023–30.
102. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic coughreflux associations in chronic cough: Potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology.* 2010;139:754–62.
103. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel-intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93:1483–7.
104. Kaufmann JA, Houghland JE, Quiroga E, et al. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc.* 2006;20:1824–30.
105. Catania RA, Kavic SM, Roth S, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication effectively relieves symptoms in patient with laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1579–88.
106. Zainabadi K, Courcoulas AP, Awais O, et al. Laparoscopic revision of Nissen fundoplication to Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients. *Surg Endosc.* 2008;22:2737–40.
107. Braghetto I, Korn O, Csendes A, et al. Laparoscopic treatment of obese patients with GERD and Barrett's esophagus: A prospective study. *Obes Surg.* 2012;22:764–72.
108. Ganz RA, Peters JH, Organ S, et al. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2013;368:719e727.
109. Kappelle WFW, Bredenoord AJ, Conchillo JM, et al. Siersema. Electrical stimulation therapy of the lower oesophageal sphincter for refractory gastro-oesophageal reflux disease –interim results of an international multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:614–25.
110. Rodríguez L, Rodríguez P, Gómez B, et al. Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgery.* 2015;157:556–67.
111. Hoppo T, Rodríguez L, Soffer E, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for treatment of proximal GERD. *Surg Endosc.* 2014;28:3293–301.
112. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs.* 2012;72:171–9.
113. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, et al. The safety of proton pump inhibitors (ppis) in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1541–5.
114. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2010;363:2114–23.
115. Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:749–57.
116. Calabrese C, Fabbri A, di Febo G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. *Clin Interv Aging.* 2007;2:85–92.