

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Abordaje de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria

## Approach to refractory gastroesophageal reflux disease

Nicolás Zuluaga Arbeláez<sup>1</sup> , Albis Hani<sup>2</sup> , Jorge Espinoza-Ríos<sup>3,4,5</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Unidad Motilidad Digestiva, Clínica San Felipe, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

<sup>5</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

**Recibido:** 3/12/2023

**Aprobado:** 7/02/2024

**En línea:** 18/02/2024

### Contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido equitativamente en la realización del trabajo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Financiamiento

Ninguna.

### Citar como

Zuluaga Arbeláez N, Hani A, Espinoza-Ríos J. Abordaje de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria. *Rev Gastroenterol Peru.* 2024;44(1):41-51. doi: 10.47892/rgp.2024.441.1649

### RESUMEN

Un adecuado abordaje de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria (rERGE) es imprescindible para lograr el éxito terapéutico. Desde la definición precisa de rERGE hasta la detallada caracterización de sus fenotipos, establecerá el camino hacia la personalización de la terapia óptima para cada paciente. En esta revisión narrativa de la literatura, se busca proporcionar una síntesis actualizada de la utilidad de las diversas herramientas diagnósticas y explorar el amplio espectro de opciones terapéuticas, tanto médicas como invasivas disponibles para esta condición.

**Palabras clave:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Inhibidores de la bomba de protones; Terapéutica (fuente: DeCS Bireme).

### ABSTRACT

An adequate approach to refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD) is essential for achieving therapeutic success. From the precise definition of rGERD to the detailed characterization of its phenotypes, it will pave the way for the customization of optimal therapy for each patient. In this narrative literature review, the aim is to provide an updated synthesis of the utility of various diagnostic tools and explore the wide range of therapeutic options, both medical and invasive, available for this condition.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease; Proton pump inhibitors; Therapeutics (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

Sin importar su especialidad, usted se verá enfrentado en algún momento a pacientes con síntomas sospechosos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Estos síntomas típicos como la pirosis, la regurgitación o dolor torácico no cardíaco representan unos de los motivos de consulta más frecuentes en el ámbito ambulatorio <sup>(1)</sup>. Dicha presentación clínica característica, avala, según los consensos más recientes, la prescripción empírica de inhibidores de bomba de protones (IBP) como ensayo terapéutico <sup>(2)</sup>.

No obstante, a pesar de ser el pilar terapéutico de esta entidad, hasta el 40% de los pacientes con síntomas de ERGE no responderán satisfactoriamente a esta terapia <sup>(3)</sup> o presentan solo una respuesta parcial, definida por el Consenso de Montreal como la permanencia de pirosis leve y/o regurgitación en 3 o más días de la semana <sup>(4,5)</sup>. Escenario, que de darse en un paciente recibiendo doble dosis al día por lo menos durante 8 semanas, configuran la definición tradicional de rERGE <sup>(6)</sup>.

Sin embargo, y de manera enfática, se debe expresar que dicha definición clásica, es netamente clínica y no toma en consideración el requerimiento de evidencia objetiva de la ERGE <sup>(6)</sup>. Por lo tanto, un subgrupo importante de pacientes catalogados como "ERGE refractaria", no tengan si quiera ERGE. En lugar de ello, tendrían lo que Rettura *et al.*, proponen considerar como "Síntomas similares al reflujo refractarios a IBP" <sup>(6)</sup>; que, entre el 75-90%, corresponderán a desordenes esofágicos funcionales tales como la pirosis funcional (PF) o la hipersensibilidad al reflujo (HR) <sup>(7)</sup>.

### Correspondencia:

Albis Hani  
Servicio de Gastroenterología,  
Pontificia Universidad Javeriana,  
Bogotá, Colombia.  
E-mail: albishani@gmail.com

Por lo tanto, será apenas coherente, que antes de definir un paciente con ERGE refractario, el primer paso sea realizar un diagnóstico conclusivo de esta entidad a través de hallazgos objetivos de esta patología, tal y como se recomienda en el último consenso ESNM/ANMS<sup>(8)</sup>. Logrando, no solo definir correctamente las entidades de “síntomas de reflujo refractarios” y “reflujo refractario” (Tabla 1), sino además identificar patologías concomitantes y descartar diagnósticos diferenciales simuladores.

De esta manera, en los pacientes verdaderamente afectados por ERGE refractario, se podrán adoptar estrategias para optimizar su tratamiento desde su estilo de vida, terapia médica o intervenciones invasivas, bien sea endoscópicas y/o quirúrgicas, que impacten tanto en la calidad de vida como en el pronóstico de los pacientes.

Siendo el objetivo de esta revisión narrativa de la literatura, entregar una herramienta útil, actualizada y sintetizada de las diferentes estrategias para abordar al paciente con ERGE refractario.

## Evaluación diagnóstica

### Pacientes sin diagnóstico previo

El ensayo con IBP tiene una sensibilidad (71%) y una especificidad (44%), por lo tanto subóptimas para el diagnóstico de la ERGE<sup>(9)</sup>. Siendo necesario la realización de pruebas adicionales para confirmarlo. Para ello, se cuenta con criterios concluyentes basados en hallazgos endoscópicos y/o en pHmetría con o sin impedanciometría, según los nuevos lineamientos del consenso de Lyon 2.0 (Tabla 2)<sup>(2)</sup>.

La endoscopia digestiva superior (EDS), como acercamiento inicial es indispensable, ya que, no solo logra evidenciar hallazgos definitivos de ERGE, sino descartar algunos diagnósticos diferenciales que la pudiesen imitar sintomáticamente como son: las esofagitis infecciosas, esofagitis inducidas por medicamentos, patologías estenosantes y procesos malignos. Además, permite la toma de biopsias para descartar esofagitis eosinofílica; paso especialmente necesario si el paciente presenta disfagia, dolor torácico o evidencia de hallazgos endoscópicos sugestivos de esta entidad<sup>(5,6)</sup>. Dicha EDS, debe realizarse 2-4 semanas luego de la discontinuación de IBP para maximizar su rendimiento diagnóstico<sup>(2)</sup>, pues el 80% logra curación de la mucosa esofágica luego de 8 semanas con IBP, enmascarando una posible esofagitis péptica<sup>(10)</sup>.

Sin embargo cabe señalar que hasta el 70% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa esofágica indemne endoscópicamente<sup>(2)</sup>. Por lo tanto, de ser normal, será necesaria la realización de un monitoreo ambulatorio del reflujo.

Recientemente, se ha postulado la monitorización inalámbrica prolongada del pH sin IBP como el método diagnóstico de elección en pacientes sin diagnóstico de ERGE previo, al ofrecer un monitoreo de hasta 96 horas, logrando un mayor rendimiento diagnóstico al compararse con el monitoreo de 24 horas<sup>(11-16)</sup>. Este método, proporciona mejor tolerancia al paciente, acorta el retraso en el diagnóstico y contribuye a determinar si predomina un patrón de exposición al ácido fisiológico o patológico, prediciendo la necesidad de continuar con la terapia con IBP o no<sup>(11-16)</sup>. Sin embargo, es un método costoso y poco disponible, siendo la elección en nuestro medio la monitorización ambulatoria del pH mediante catéter por 24 horas, de ser posible asociado a impedanciometría, de este modo, aumenta la sensibilidad de episodios de reflujo y aporta métricas coadyuvantes como la impedancia basal nocturna (IBN) para el diagnóstico de la ERGE<sup>(1,2)</sup>. Adicionalmente, se logra caracterizar el contenido de reflujo (líquido, gaseoso) y demostrar si hay asociación sintomática, de este modo, permite dilucidar la presencia de diagnósticos diferenciales a considerar como rumiación, eructos supragástricos y patologías funcionales como la HR y PF<sup>(1,2)</sup>.

### Pacientes con diagnóstico previo

En este escenario la evaluación diagnóstica es diferente, ya que, iniciamos bajo la premisa de un diagnóstico de ERGE confirmado. Aquí, los esfuerzos se centrarán en esclarecer el porqué de la persistencia de los síntomas, procurando identificar el mecanismo fisiopatológico involucrado y así, predicar el requerimiento de optimizar la terapia antisecretora en reflujo ácido o estrategias alternativas de predominar el reflujo no ácido, y conjuntamente, exponer la posible sobreposición de diagnósticos concomitantes que requieran terapias adicionales para el alivio sintomático. Para ello, contamos esencialmente con 2 pruebas adicionales que nos aportarán valor a nuestra evaluación diagnóstica: la manometría esofágica de alta resolución (MAR) y la pH-impedanciometría con IBP.

### Manometría esofágica de alta resolución:

Si bien no aporta hallazgos conclusivos para el diagnóstico de ERGE, ofrece otros elementos de utilidad,

**Tabla 1.** Definiciones actuales de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria (rERGE)<sup>(6,8)</sup>.

Síntomas similares al reflujo refractarios a IBP	Síntomas típicos de reflujo, sin evidencia objetiva de ERGE y sin respuesta sintomática a doble dosis de IBP por al menos 8 semanas
Síntomas de reflujo refractarios	Persistencia de síntomas a pesar de tratamiento en pacientes con evidencia objetiva previa de ERGE
Reflujo refractario	Persistencia de evidencia objetiva de ERGE a pesar de tratamiento.

**Tabla 2.** Hallazgos concluyentes, no concluyentes, adyuvantes y en contra de ERGE en la endoscopia digestiva superior (EDS) y pH-impedanciometría sin IBP en paciente sin diagnóstico previo <sup>(2)</sup>.

	EDS	pH o pH-impedanciometría
Evidencia conclusiva de ERGE	Esofagitis clasificación Los Angeles (B, C y D) Esofago de Barrett evidenciado por histopatología Estenosis esofágica péptica	Tiempo de exposición al ácido (TEA) mayor a 6% en estudio de 24 horas
Evidencia inconclusa o limítrofe de ERGE	Esofagitis clasificación Los Angeles (A)	TEA 4-6% 40-80 episodios totales de reflujo
Hallazgos adyuvantes o de apoyo	Hernia hiatal Hallazgos histopatológicos sugestivos de ERGE	Asociación sintomática con episodios de reflujo Más de 80 episodios totales de reflujo Impedancia basal nocturna (IBN) menor a 1500 Ohms
Hallazgos en contra ERGE		TEA menor a 4% Menos de 40 episodios totales de reflujo IBN mayor a 2500 Ohms

ya que al evaluar la motilidad esofágica, se puede descartar con certeza trastornos motores esofágicos, siendo estos, posibles simuladores sintomáticos. De hecho, hasta el 35% de los pacientes con acalasia presentan pirosis <sup>(7)</sup> y el 30% de los dolores torácicos no cardíacos presentan alguna anomalía en la manometría esofágica <sup>(17)</sup> y, como dato a recordar, no se podrá dar un diagnóstico certero de patologías funcionales (PF o HR) sin antes haber descartado estos trastornos motores según criterios de Roma IV <sup>(18)</sup>.

Asimismo, especialmente en aquellos pacientes donde la regurgitación y los eructos son los síntomas cardinales, la monitorización manométrica con impedanciometría post-prandial puede revelar la presencia de trastornos de comportamiento como la rumiación y/o eructos supragástricos, que también pueden camuflarse bajo la sospecha diagnóstica de ERGE <sup>(19)</sup>. Incluso, pacientes con sospecha de ERGE refractario remitidos para evaluación manométrica reflejan patrones de eructos supragástricos en hasta un 42% y de rumiación en el 20% <sup>(20)</sup>. Dichos diagnósticos, tanto los trastornos motores como de comportamiento, requerirán terapéuticas independientes al manejo de la ERGE.

Por otro lado, la hipomotilidad del cuerpo esofágico, expresada por peristalsis débiles, fallidas y ausentes, se ha asociado proporcionalmente a mayor severidad de síntomas y mayor tiempo de exposición al ácido <sup>(21,22)</sup>. Inclusive, a través de pruebas de provocación, como la secuencia de tragos rápidos múltiples, al evaluar la reserva peristáltica esofágica, esta se ha visto inversamente asociada a la carga de reflujo ácido, expresado en más esofagitis erosiva y mayor tiempo de exposición al ácido <sup>(23,24)</sup>; demostrando la importancia del adecuado aclaramiento del bolo en relación con la carga sintomática y daño a la mucosa. Otro parámetro manométrico asociado con la carga sintomática será la evidencia de una separación objetiva entre el esfínter esofágico inferior y la crura diafragmática mayor de 3 cm <sup>(25)</sup>; así como la medición del integral contráctil de la unión esofagogástrica, una medida que define la eficacia de la unión gastroesofágica como

barrera antirreflujo, correlacionándose con mayor grado de esofagitis y monitoreos de pHmetría anormales <sup>(26)</sup>.

Adicionalmente, este método diagnóstico, siempre debe ser parte de la evaluación quirúrgica de la cirugía antirreflujo ya que permite identificar posibles contraindicaciones motoras como la acalasia para la funduplicatura estándar <sup>(27)</sup> y, mediante las pruebas de provocación, evidenciar la ausencia de la reserva peristáltica, un marcador que predice el desarrollo de disfagia posterior a la funduplicatura y vaticina la evolución a una motilidad esofágica inefectiva <sup>(28,29)</sup>. Siendo entonces determinante para seleccionar el tipo de funduplicatura (completa versus parcial), inclinándonos a la funduplicatura parcial en dichos casos pues logra un control de los síntomas y una durabilidad similares a la funduplicatura completa, pero, asociada a menores efectos adversos (disfagia post operatoria, distensión y hernia hiatal) <sup>(30)</sup>.

Finalmente, destaca como el método de elección para colocación del catéter para pH-impedanciometría dado la precisión para detectar el esfínter esofágico inferior y detección de hernias hiatal asociadas <sup>(31)</sup>.

**pH-impedanciometría con IBP a doble dosis**

Dicha estrategia, apunta a fenotipificar el reflujo del paciente y desenmascarar trastornos funcionales.

En primer lugar, cuando logramos discernir entre el tipo de reflujo (*ácido o no ácido*) que perpetúa la sintomatología, podremos individualizar la terapia. Así, cuando persiste la evidencia conclusiva de reflujo ácido con IBP (Tabla 3), se optará por la optimización de la terapia antisecretora. Mientras que, de evidenciarse una adecuada supresión ácida y/o una carga sintomática asociada a reflujo no ácido, especialmente cuando predomina la regurgitación y alta carga de reflujo (mayor a 80 episodios), se deberá considerar otras medidas que vigoricen la barrera antirreflujo, pues solo el control del ácido no impactará en la frecuencia del reflujo, siendo insuficiente para el control de síntomas en este fenotipo <sup>(32-34)</sup>.

**Tabla 3.** Hallazgos conclusivos, no conclusivos, adyuvantes y en contra de ERGE en EDS y pH-impedanciometría con IBP en paciente con diagnóstico previo <sup>(2)</sup>.

EDS		pH o pH-impedanciometría
Evidencia conclusiva de ERGE	Esofagitis clasificación Los Angeles (B, C y D) Estenosis esofágica péptica	TEA mayor a 4% en estudio de 24 horas Más de 80 episodios totales de reflujo
Evidencia inconclusa o limítrofe de ERGE	Esofagitis clasificación Los Angeles (A)	TEA 1-4% IBN 1500-2500 Ohms 40-80 episodios totales de reflujo
Hallazgos adyuvantes o de apoyo	Hernia hiatal	Impedancia basal nocturna (IBN) menor a 1500 Ohms Asociación sintomática con el reflujo
Hallazgos en contra ERGE		TEA menor a 1% Menos de 40 episodios totales de reflujo IBN mayor a 2500 Ohms

También, será útil para descartar la superposición de síndromes esofágicos funcionales, donde se evidencia una exposición al ácido y una frecuencia de episodios de reflujo en rango fisiológico, pero con persistencia de síntomas. Si hay una asociación temporal de dichos síntomas con los episodios de reflujo, hablaremos de hipersensibilidad al reflujo, mientras que, en la pirosis funcional no habrá dicha asociación. Se estima la presencia de estos síndromes entre 12,5-36% y el 62,5% respectivamente en estudios de pacientes que no respondieron a los IBP y con ERGE documentada en estudios durante la terapia <sup>(35,36)</sup>. Ahora bien, para declarar con certeza estos diagnósticos, se deben cumplir los criterios establecidos por ROMA IV (Tabla 4) <sup>(18)</sup>. Se debe *señalar* que estos trastornos requerirán la utilización de neuromoduladores centrales e intervenciones en el comportamiento que no abordaremos en esta revisión.

Asimismo, al igual que en la manometría, la phmetría con impedanciometría también puede diagnosticar trastornos comportamentales como el eructo supragástrico, identificado en su trazado por un rápido aumento anterógrado en la impedancia intraesofágica, seguido de una rápida disminución retrógrada a los valores iniciales, diferenciándose de otros patrones como el eructo

gástrico y la aerofagia (Figura 1) <sup>(37)</sup>. Por el contrario, los episodios de rumiación, no se distinguen de los episodios de reflujo en la monitorización de la impedancia del pH, pero típicamente se extienden al esófago proximal, con notificación rápida de síntomas y mayor prevalencia en el período posprandial inmediato <sup>(38)</sup>.

**Tratamiento**

**Cambios en estilo de vida**

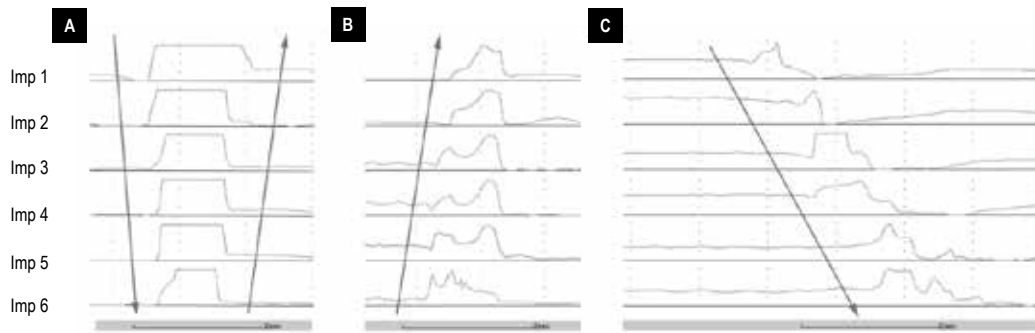
Si bien son medidas que se deben adoptar desde el diagnóstico de la enfermedad, vale la pena hacer hincapié en estas conductas dado al gran beneficio que aportan, incluso en aquellos refractarios.

La pérdida de peso (incluyendo pacientes sin sobrepeso), dejar de fumar, la elevación de la cabecera de la cama (al menos 20 cm) y/o dormir en decúbito lateral izquierdo han evidenciado tener un impacto estadísticamente significativo sobre síntomas del paciente y cambios en la pHmetría <sup>(8,39-42)</sup>.

Adicionalmente, algunos expertos recomiendan las siguientes conductas que, si bien aún no se ha demostrado su eficacia en reducción de síntomas, poseen plausibilidad biológica:

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos ROMA IV para hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional <sup>(18)</sup>.

CRITERIOS ROMA IV	
<i>Criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses con un inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de al menos dos veces por semana</i>	
HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO	PIROSIS FUNCIONAL
Pirosis y dolor retroesternal	Molestia o dolor retroesternal urente
Endoscopia normal con biopsias sin evidencia de esofagitis eosinofílica	Sin evidencia de que el reflujo gastroesofágico (exposición anormal al ácido y asociación de síntomas de reflujo) o la esofagitis eosinofílica sean la causa de los síntomas.
Ausencia de trastornos motores esofágicos	Ausencia de trastornos motores esofágicos importantes
Evidencia de desencadenamiento de síntomas por eventos de reflujo a pesar de la exposición normal al ácido en el pH o en la monitorización de la impedancia del pH (la respuesta al tratamiento antisecretor no excluye el diagnóstico).	Sin alivio de síntomas a pesar del tratamiento antisecretor óptimo.



**Figura 1.** Patrones de movimiento de gas registrados en el monitoreo de impedancia <sup>(37)</sup>. **(A)** Eructo supragástrico: el aire ingresa al esófago proximal y viaja rápidamente hacia abajo, lo que se corresponde con un rápido aumento anterógrado de la impedancia desde los canales proximales a los distales. A esto le sigue rápidamente un rápido retorno a la impedancia inicial en dirección inversa, correspondiente a la expulsión retrógrada de gas. Todo este proceso dura menos de 2 s. **(B)** Eructo gástrico: hay un movimiento unidireccional de aire (ventilado por el estómago) desde el esófago distal al proximal. **(C)** Aerofagia: el aire se traga hacia el esófago, pero no se expulsa al mismo tiempo.

- Evitar las comidas dos o tres horas antes de acostarse <sup>(43)</sup>.
- Evitar prendas ajustadas para evitar el aumento de la presión intragástrica y el gradiente de presión gastroesofágica.
- Ejercicios de respiración diafragmática para fortalecer la barrera antirreflujo del esfínter esofágico inferior <sup>(44)</sup>.
- Eliminación selectiva de los desencadenantes dietéticos (cafeína, chocolate, comidas picantes, alimentos con alto contenido de grasa, bebidas carbonatadas y menta) en pacientes que notan correlación con los síntomas de ERGE y una mejoría de los síntomas con la eliminación. No hay evidencia para una exclusión total de algún alimento en particular <sup>(8)</sup>.

La adherencia a los cambios en el estilo de vida, se ha asociado con una prevención en hasta el 40% de los síntomas por ERGE <sup>(45)</sup>.

## Terapia médica

### Reflujo ácido residual

Si la pH-impedanciometría refleja una inadecuada supresión del ácido, el siguiente paso será optimizar la terapia antisecretora.

En primer lugar, hay que sensibilizar tanto a médicos como pacientes sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, ya que solo el 53,8% de los pacientes, solicita su prescripción mensualmente y en más del 80% de las ocasiones <sup>(46,47)</sup> suelen suspenderlo precozmente; en un estudio de vigilancia solo el 55% cumplió la indicación de tomar el IBP durante 4 semanas 1 vez al día, mientras que el 37% lo tomó por 12 días o menos del mes <sup>(48,49)</sup>. Y, de igual manera, resaltar la correcta posología del medicamento, pues se ha visto que solo el 8% de los pacientes reporta haber tomado correctamente el medicamento 30-60 minutos antes de la comida <sup>(50)</sup>. Sobre la otra cara de la moneda, el 36% de los médicos no dan instrucciones sobre

la toma del IBP en relación con las comidas, el 26% dice que el tiempo no es importante y un 10%, incorrectamente recomienda la toma sobre o después de la comida <sup>(51)</sup>.

Acerca de la dosis y tipo de IBP a utilizar hay diversas consideraciones. Con el ánimo de lograr la mayor supresión de ácido posible (pH mayor a 4 durante mayor tiempo), se recomienda administrar doble dosis del IBP, estrategia que ha demostrado control de los síntomas en un 20-30% más en comparación con dosis estándar <sup>(52)</sup>. Se recomienda distribuir las en 2 tomas, logrando un mayor tiempo de concentraciones plasmáticas; estrategia especialmente útil si hay síntomas nocturnos asociados <sup>(8)</sup>.

Es cierto que la potencia entre los IBP puede diferir, pero, cuando se administran dosis equivalentes, en términos de equivalencias a omeprazol, todos logran iguales efectos sobre el pH <sup>(53)</sup>. De lo que se extrapola, que su efectividad clínica debe ser la misma y pudiesen usarse intercambiamente <sup>(53,54)</sup>. Sin desconocer que algunos estudios que han mostrado una superioridad del esomeprazol en la curación de esofagitis por reflujo <sup>(55)</sup>.

Dicha posible diferencia del esomeprazol podría atribuirse en cierta medida a la variabilidad genotípica de los citocromos hepáticos, ya que los IBP son metabolizados por el citocromo CYP2C19 predominantemente y su actividad está determinada por polimorfismos genéticos, encontrándose metabolizadores rápidos, intermedios y lentos. La variante de rápidos metabolizadores se encuentra entre 60-70% en caucásicos, 30-40% asiáticos <sup>(56)</sup> y en población colombiana por ejemplo es cerca del 80% <sup>(57)</sup>. En dicho grupo, por lo tanto habrá menor tiempo de acción del IBP, lo que se traducirá en menor respuesta <sup>(58)</sup>. En contraste, aquellos lentos metabolizadores o medicamentos no metabolizados o metabolizados en menor medida por este citocromo como el esomeprazol y el rabeprazol, pueden tener mejores resultados. La evaluación genotípica de todos los pacientes no es costo-efectiva, por lo que el cambio empírico a esomeprazol o rabeprazol puede ser una estrategia en pacientes refractarios. Incluso, un estudio

mostró que dicho cambio puede llevar a una mejoría clínica de un 25% más <sup>(52)</sup>.

Otra alternativa, de estar disponibles, son los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CABs, por sus siglas en inglés). Estos, al bloquear el canal de intercambio de K<sup>+</sup> de la bomba de protones, resulta en una inhibición rápida, competitiva y reversible de la secreción de ácido. Logrando una supresión de ácido más rápida, potente y duradera al compararse con una única dosis estándar de IBP <sup>(59)</sup>. Coherente con esto, ha mostrado ser no inferior a los IBP en el manejo del reflujo y superior en curación y mantenimiento de esofagitis erosiva <sup>(60,61)</sup>. No obstante, no se han realizado estudios comparándolos con IBP a doble dosis.

Si la adherencia es un inconveniente, formulaciones como el dexlansoprazol de liberación modificada, permite la dosificación una vez al día y un uso independientemente en relación con las comidas <sup>(62)</sup>. Otra posible ventaja es proponerlo en pacientes con limitaciones en la ingesta oral, ya que se puede abrir la cápsula y administrar los gránulos disueltos en cualquier líquido o por sonda nasogástrica, sin pérdida de la biodisponibilidad <sup>(63)</sup>.

### Terapias coadyuvantes

Si bien los IBP son la piedra angular del tratamiento, hay terapias farmacológicas que pueden ser suplementarias para lograr mejores desenlaces.

#### Antagonistas de receptores histamínicos tipo 2 (Anti-H2):

Al ser inferiores a los IBP en términos de supresión ácida, su utilidad se ha relegado al control de síntomas nocturnos, logrando una mejoría de estos hasta en un 74% <sup>(64)</sup>, y al manejo del conocido rebote ácido nocturno, donde al adicionar anti-H2 a la terapia con IBP a doble dosis, logra reducirse su presencia de un 64 a un 17% <sup>(65,66)</sup>. Probablemente dichos efectos se logran al prolongar la duración de la supresión ácida <sup>(1,8)</sup>, al inhibir el papel dominante de la histamina en la secreción ácida nocturna <sup>(67)</sup>.

Sin embargo, hay que recordar que su uso prolongado por más de 1 semana se ha asociado a taquifilaxia, limitando su utilidad a largo plazo; siendo útil por periodos intermitentes y/o a demanda <sup>(68)</sup>. Por lo demás, han mostrado ser medicamentos seguros <sup>(6)</sup>. Aunque, con evidencia discordante, ya que la FDA (Food and Drug Administration), ordenó el retiro particular de la ranitidina del mercado por posibles efectos cancerígenos <sup>(69)</sup>.

#### Alginatos

Su uso va dirigido a controlar los síntomas postprandiales del reflujo atribuidos al conocido *bolsillo ácido*; aquellas soluciones que contienen alginato de sodio se precipitan en un gel viscoso que crea una barrera física a ese sobrenadante de ácido gástrico que queda en contacto con la unión gastroesofágica <sup>(70)</sup>. Han demostrado disminuir la severidad y la frecuencia de pirosis al usarse postprandialmente en adición a la terapia con IBP <sup>(71)</sup>. Si

bien, no se ha evidenciado el impacto objetivo en el monitoreo por pHmetría, dada su inocuidad puede ser una estrategia adyuvante válida para el control de síntomas postprandiales.

#### Agentes protectores de la mucosa

El sucralfato ha sido utilizado con el fin de unirse a la mucosa esofágica inflamada y protegerla de los efectos erosivos del ácido gástrico, la pepsina y potencialmente de la bilis, además estimula factores de crecimiento que promueven la formación de moco y bicarbonato, promoviendo la curación de la mucosa <sup>(72)</sup>. Es igualmente efectivo para el control de los síntomas al compararse con anti-H2 y alginatos, pero inferior a los IBP <sup>(73,74)</sup>. Dada la necesidad de 4 tomas en el día se ha limitado su uso, pero en mujeres embarazadas es una buena opción por la no asociación a eventos deletéreos maternos o fetales <sup>(75)</sup>. No hay estudios que demuestren que mejora la respuesta al tratamiento en pacientes refractarios a IBP <sup>(76)</sup>, pero al adicionar un mecanismo fisiopatológico diferente pudiese ser de ayuda.

Con un mecanismo de acción similar, una barrera bioadhesiva, cuya formulación a base de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y poloxámero 407, agregado a dosis estándar de IBP durante 2 semanas, reduce los síntomas de ERGE en paciente con respuesta parcial a los IBP, en una proporción significativamente mayor al placebo <sup>(77)</sup>.

### Adecuada supresión ácida y/o reflujo no ácido

Cuando se logra una adecuada supresión ácida y hay persistencia de síntomas o ha predominado la regurgitación o el número de episodios de reflujo no ácido como desencadenante sintomático, están indicadas otras alternativas como:

#### Baclofeno:

Dentro de los agonistas GABA-B, el baclofeno es el único aprobado para el reflujo refractario. Este logra inhibir las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y de ese modo reducir los síntomas del reflujo, especialmente en aquellos con regurgitación como síntoma predominante <sup>(78)</sup>, demostrándose su valor como terapia adicional en pacientes sin respuesta a IBP <sup>(78)</sup>. No obstante, su uso se puede limitar dado a la necesidad de 3 tomas al día, y, al cruzar la barrera hematoencefálica, provoca efectos adversos como mareo y somnolencia, efectos no tolerables para algunos pacientes que pueden impactar en la adherencia <sup>(8)</sup>.

#### Secuestradores de ácidos biliares y ácido ursodesoxicólico (UDCA):

No todo el contenido que refluye hacia el esófago es proveniente de la cavidad gástrica. Algunos pacientes, especialmente aquellos con antecedentes quirúrgicos como cirugías bariátricas, gastrectomías con reconstrucciones en Y de Roux y piloroplastias, predisponen al reflujo duodeno-gastroesofágico. De esta manera, la bilis (pH

entre 6,1-8,6), principal componente del líquido duodenal, puede camuflarse dentro de la detección del reflujo no ácido. De ahí, la importancia de considerar medicamentos como los secuestradores de ácidos biliares, los cuales han evidenciado que en pacientes con reflujo refractario a pesar del tratamiento con IBP una vez al día, la administración de clorhidrato de colesevelam redujo la regurgitación y pirosis (79). También, otros autores, aunque con pobre evidencia, han sugerido el uso de UDCA pudiendo mejorar los síntomas de ERGE bajo la sospecha de reflujo duodeno-gastroesofágico (80).

#### Procinéticos:

A pesar de su plausibilidad biológica y la existencia de algunos estudios que evidencian el beneficio de procinéticos, como la domperidona, metoclopramida, mosaprida o prucaloprida, como terapia adicional a los IBP en ERGE (1); un gran metaanálisis, que si bien demostró reducciones modestas en las puntuaciones de los síntomas y calidad de vida, no logró reducir el tiempo de exposición al ácido ni aumentó el porcentaje de curación de esofagitis erosivas. Por el contrario, sí aumentó la tasa de efectos adversos (81). Por lo tanto, tal y como se recomienda en las guías de práctica clínica recientes, solo se debe considerar su uso en presencia de gastroparesia concomitante (82).

#### Intervenciones invasivas

Si a pesar del descarte de los diferenciales y la optimización de la terapia médica según el fenotipo del reflujo, persisten los síntomas y/o hallazgos definitorios de ERGE o simplemente el paciente no desea continuar o no tolera el tratamiento, se debe considerar intervenciones invasivas. Se han descrito múltiples alternativas novedosas en la literatura, dentro de las cuales destacan:

- Aumento del esfínter magnético (LINX)
- Terapia de radiofrecuencia (Stretta)
- Funduplicatura transoral sin incisión (*TIF*, siglas en inglés)
- Endograpadora quirúrgica ultrasónica (*MUSE*, siglas en inglés)
- Plicatura endoscópica de espesor total (GERDx)
- Neuroestimulación esofágica (EndoStim)

Todas han mostrado grados variables de utilidad en el control sintomático del reflujo refractario (1,3,6). No obstante, la escasa evidencia, la poca disponibilidad y la incertidumbre del beneficio costo/efectividad han sido limitantes para ofrecer sistemáticamente dichas técnicas en nuestro medio. Por lo tanto, se considera en estos casos valorar la funduplicatura laparoscópica.

#### Funduplicatura laparoscópica (FL)

Esta intervención quirúrgica ha evidenciado tasas de éxito que oscilan del 67-95% según la técnica utilizada, la selección del paciente y la experiencia del cirujano (83). Al compararse con la terapia médica óptima en pacientes

refractarios, logra una mayor reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida a 1 año de seguimiento (84).

En contraste, tiene una tasa de fracaso (definido por síntomas persistentes, recurrentes o nueva aparición) del 10 al 15 % (85), 30% desarrollarán complicaciones estructurales (86), y el 5 a 10% de los pacientes requerirán una segunda intervención para el control de síntomas (87). Además, no debe ofrecerse como un procedimiento para evitar la toma de medicamentos antisecretores, ya que hasta el 60% usará nuevamente la terapia médica en la década subsecuente a la cirugía (88).

En cuanto a la técnica de elección, si funduplicatura total (*Nissen* de 360°) o parcial (*Toupet* - posterior 270° o *Dor*- anterior 180°), esta decisión está supeditada a la evaluación de la motilidad esofágica evidenciada manométricamente como se describió anteriormente. Empero, recientes ensayos clínicos demostraron que la funduplicatura parcial y total fueron igualmente efectivas para reducir la exposición al ácido esofágico después de 3 años, mientras que los efectos adversos mecánicos fueron más comunes después de la funduplicatura total (89). Evidencia que se ha ido consolidando y ha permitido que tanto la UEG (Sociedad Europea de Gastroenterología), la EAES (Asociación Europea de Cirugía Endoscópica) y el consenso de multisociedades del 2023, impartieran una recomendación de preferir la funduplicatura parcial cuando ambas son factibles, inclinándose las sociedades europeas hacia la funduplicatura parcial posterior (30,90).

Como excepción, en pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, la intervención de elección es el bypass gástrico en Y de Roux (BGRY). Al compararse con FL, presentó menos complicaciones intrahospitalarias con estancias hospitalarias y riesgo de mortalidad ajustada comparables (91). Más allá de la reducción del IMC y las complicaciones asociadas a la obesidad, el BGRY reduce los síntomas de ERGE, mejora la esofagitis por reflujo y disminuye la exposición esofágica al ácido durante más de 3 años (92). Recomendación a favor en las guías de práctica clínica recientes (30,82).

Finalmente, vale la pena señalar la adecuada selección de los candidatos para la cirugía antirreflujo, pues es fundamental para alcanzar el éxito terapéutico. Basados en las recomendaciones de la guía de práctica clínica ICARUS, se presentan cuáles son buenos y malos candidatos para la cirugía antirreflujo (Tabla 5) (93).

#### Conclusión

La correcta clasificación del reflujo gastroesofágico refractario posibilita la optimización de las terapias, teniendo en cuenta el fenotipo del reflujo, el predominio sintomático y las comorbilidades del paciente. De este modo, se logra una aplicación oportuna de la terapia médica o quirúrgica basada en la individualización de cada paciente.

**Tabla 5.** Buenos y malos candidatos para cirugía antirreflujo<sup>(94)</sup>.

Buenos candidatos	Malos candidatos
Pacientes con pirosis como síntoma principal que responden satisfactoriamente a IBP	Pacientes con pirosis funcional
Pacientes con regurgitación como síntoma principal independientemente de la respuesta al IBP	Pacientes con esofagitis eosinofílica
Pacientes con hipersensibilidad al reflujo	Pacientes con esclerodermia (y/u otra enfermedad grave del músculo liso)
Pacientes con dolor torácico no cardíaco, si los síntomas pueden atribuirse al reflujo.	Pacientes con un índice de masa corporal >35 kg/m <sup>2</sup>
Pacientes con síndromes extraesofágicos sólo si los síntomas pueden atribuirse al reflujo.	Los pacientes con abuso de sustancias (como abuso de alcohol y drogas)
Pacientes con trastornos funcionales concomitantes como dispepsia y SII, sólo si los síntomas pueden atribuirse al reflujo.	Pacientes con síntomas de ERGE sin esofagitis por reflujo durante la endoscopia realizada sin IBP
Pacientes con enfermedades psiquiátricas (depresión mayor o trastorno de ansiedad)	Pacientes con síntomas de ERGE y esófago corto
Pacientes con erosiones dentales relacionadas con reflujo documentado	Los pacientes con síntomas de ERGE y espasmo esofágico distal
Pacientes con síntomas de ERGE y diagnóstico de hernia de hiato (HH) deslizante o paraesofágica	Pacientes con síntomas de ERGE e hipocontractilidad grave o peristalsis fallida
Pacientes con síntomas de ERGE y presencia inequívoca de esofagitis por reflujo LA grado B o superior sin IBP	
Pacientes con síntomas de ERGE y esófago de Barrett (metaplasia intestinal especializada no displásica)	
Pacientes con síntomas de ERGE y un esófago hipercontráctil	

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Patel A, Yadlapati R. Diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):305-15.
- Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, *et al.* Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
- Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:119-34. doi: 10.2147/ceg.s121056.
- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Yadlapati R, DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
- Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, *et al.* Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. doi: 10.3389/fmed.2021.765061.
- Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(4):196-205.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, *et al.* ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. doi: 10.1111/nmo.14075.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, *et al.* Modern diagnosis of GERD: The Lyon consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1798-810. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178669.
- Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):740-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07398.x.
- Yadlapati R, Ciolino JD, Craft J, Roman S, Pandolfino JE. Trajectory assessment is useful when day-to-day esophageal acid exposure varies in prolonged wireless pH monitoring. *Dis Esophagus*. 2019;32(3):doy077. doi: 10.1093/dote/doy077.
- Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, Carlson DA, Kahrilas PJ, Nix BD, *et al.* Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients with gastroesophageal reflux symptoms: A clinical trial. *Gastroenterology*. 2021;160(1):174-182.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.013.
- Penagini R, Sweis R, Mauro A, Domingues G, Vales A, Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: Usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):265-72. doi: 10.5056/jnm14075.
- Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies: Wireless pH repeat studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(5):419-26. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01663.x.
- Hasak S, Yadlapati R, Altayar O, Sweis R, Tucker E, Knowles K, *et al.* Prolonged wireless pH monitoring in patients with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13):2912-9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.031.
- Dekel R, Pearson T, Wendel C. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the



- Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1083-9. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01772.x.
18. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
  19. Garbarino S, Horton A, Patel A. The utility of esophageal motility testing in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):37. doi: 10.1007/s11894-019-0704-7.
  20. Yadlapati R, Tye M, Roman S, Kahrilas PJ, Ritter K, Pandolfino JE. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):211-218.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.011.
  21. Reddy CA, Patel A, Gyawali CP. Impact of symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) on esophageal motor diagnoses. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):10.1111/nmo.12970. doi: 10.1111/nmo.12970.
  22. Rengarajan A, Bolckhir A, Gor P. Esophagogastric junction and esophageal body contraction metrics on high-resolution manometry predict esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(5):e13267. doi: 10.1111/nmo.13267.
  23. Martinucci I, Savarino EV, Pandolfino JE, Russo S, Bellini M, Tolone S, *et al*. Vigor of peristalsis during multiple rapid swallows is inversely correlated with acid exposure time in patients with NERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(2):243-50. doi: 10.1111/nmo.12719.
  24. Daum C, Sweis R, Kaufman E. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6):517-e200. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01669.x.
  25. Tolone S, De Cassan C, De Bortoli N. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1175-82. doi: 10.1111/nmo.12606.
  26. Nicodeme F, Pipa-Muniz M, Khanna K. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):353-60. doi: 10.1111/nmo.12267.
  27. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2011;25(9):2943-9. doi: 10.1007/s00464-011-1646-9.
  28. Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Shaker A, Brunt LM, Gyawali CP. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2012;26(12):3401-7. doi: 10.1007/s00464-012-2350-0.
  29. Mello MD, Shriver AR, Li Y, Patel A, Gyawali CP. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(2):292-8. doi: 10.1111/nmo.12728.
  30. Slater BJ, Collings A, Dirks R, Gould JC, Qureshi AP, Juza R, *et al*. Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc.* 2023;37(2):781-806. doi: 10.1007/s00464-022-09817-3.
  31. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ. International GERD Consensus Working Group. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12). doi: 10.1111/nmo.13104.
  32. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1090-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01791.x.
  33. 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(7):1599-606. doi: 10.1053/gast.2001.24840.
  34. Rogers BD, Valdovinos LR, Crowell MD, Bell R, Vela MF, Gyawali CP. Number of reflux episodes on pH-impedance monitoring associates with improved symptom outcome and treatment satisfaction in gastro-oesophageal reflux disease (GERD) patients with regurgitation. *Gut.* 2021;70(3):450-5. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321395.
  35. Abdallah J, George N, Yamasaki T. Most patients with gastro-esophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy also have functional esophageal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1073-1080.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
  36. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Moggi B, Eident K, *et al*. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1667-74. doi: 10.1111/nmo.12666.
  37. Ooi JLS, Vardar R, Sifrim D. Supragastric belching. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(4):302-9. doi: 10.1097/mog.0000000000000276.
  38. Nakagawa K, Sawada A, Hoshikawa Y, Nikaki K, Sonmez S, Woodland P, *et al*. Persistent postprandial regurgitation vs rumination in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: Identification of a distinct rumination pattern using ambulatory impedance-pH monitoring: Identification of a distinct rumination pattern using ambulatory impedance-pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1248-55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000295.
  39. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach: An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):965-71. doi: 10.1001/archinte.166.9.965.
  40. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):171-7. doi: 10.1038/ajg.2013.414.
  41. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, *et al*. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux: Effect of bed head elevation on reflux. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(6):1078-82. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06968.x.
  42. Person E, Rife C, Freeman J. A Novel Sleep positioning device-reduces gastroesophageal reflux: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):655-9. doi: 10.1097/MCG.0000000000000359.
  43. Aanen MC, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Effect of dietary sodium chloride on gastro-oesophageal reflux: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(10):1141-6. doi: 10.1080/00365520600615864.
  44. Halland M, Bharucha AE, Crowell MD, Ravi K, Katzka DA. Effects of diaphragmatic breathing on the pathophysiology and treatment of upright gastroesophageal reflux: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):86-94. doi: 10.14309/ajg.0000000000000913.
  45. Mehta RS, Nguyen LH, Ma W, Staller K, Song M, Chan AT. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. *JAMA Intern Med.* 2021;181(4):552-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7238.
  46. Yamashita H, Ashida K, Fukuchi T, Nagatani Y, Koga H, Senda K, *et al*. Combined pH-impedance monitoring and high-resolution manometry of Japanese patients treated with proton-pump inhibitors for persistent symptoms of non-erosive reflux disease. *J Smooth Muscle Res.* 2012;48(5-6):125-35. doi: 10.1540/jsmr.48.125.
  47. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02982.x.

48. Johnson DA, Lauritsen K, Junghard O, Levine D. Evaluation of symptoms is an unreliable predictor of relapse of erosive esophagitis in patients receiving maintenance PPI therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(4):A540. doi: 10.1016/s0016-5085(03)82730-0.
49. Fass R, Thomas S, Traxler B, Sostek M. Patient reported outcome of heartburn improvement: doubling the proton pump inhibitor (PPI) dose in patient who failed standard dose PPI vs. switching to a different PPI. *Gastroenterology*. 2004;146:A37.
50. 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(10):1473-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x.
51. Chey WD, Inadomi JM, Booher AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1237-42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41364.x.
52. 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(1):50-6. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8.
53. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:800-8.
54. Zuluaga N, Ardila O, Guevara LG. Uso práctico de inhibidores de bomba de protones. *Med UPB*. 2022;41(1):61-6. doi: 10.18566/medupb.v41n1.a08.
55. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):743-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03074.x.
56. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-88. doi: 10.2217/pgs.11.4.
57. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele \*17. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245401. doi: 10.1371/journal.pone.0245401.
58. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-26. doi: 10.1111/jgh.13233.
59. Kinoshita Y, Kato M, Fujishiro M. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):834-844. doi: 10.1007/s00535-017-1417-z.
60. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, *et al.* Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):19-28. doi: 10.1007/s10620-020-06141-5.
61. Laine L, DeVault K, Katz P, Mitev S, Lowe J, Hunt B, *et al.* Vonoprazan versus lansoprazole for healing and maintenance of healing of erosive esophagitis: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2023;164(1):61-71. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.041.
62. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):243-51. doi: 10.1177/1756283x16681701.
63. Kukulka M, Nudurupati S, Perez MC. Bioavailability of dexlansoprazole delayed-release capsule granules when administered via nasogastric tube or orally via syringe. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:381-9. doi: 10.2147/CEG.S138580.
64. Rackoff A, Agrawal A, Hila A. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus*. 2005;18(6):370-3. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00518.x.
65. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):676-9. doi: 10.1097/mcg.0b013e31814a4e5c.
66. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus*. 2005;18(6):370-3. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00518.x.
67. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EMM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease: Adherence in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):107-13. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01227.x.
68. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002;122(3):625-32. doi: 10.1053/gast.2002.31876.
69. McGwin G. The association between ranitidine use and gastrointestinal cancers. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):24. doi: 10.3390/cancers13010024.
70. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Parodi A, Iritano E, Bilardi C, *et al.* An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(1):29-34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02298.x.
71. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):899-909. doi: 10.1111/apt.13567.
72. Hershovici T, Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(4):258-64. doi: 10.1016/j.tips.2011.02.007.
73. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med*. 1987;83(3B):43-7.
74. Hameeteman W, d Boongaard DM v, Dekker W, Schrijver M, Wesdorp IC, Tytgat GN. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(4):390-4. doi: 10.1097/00004836-198708000-00007.
75. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):749-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02654.x.
76. Hussain ZH, Henderson EE, Maradey-Romero C, George N, Fass R, Lacy BE. The proton pump inhibitor non-responder: A clinical conundrum. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(8):e106. doi: 10.1038/ctg.2015.32.
77. Savarino V, Pace F, Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631-642. doi: 10.1111/apt.13914.
78. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of controlled trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:307805. doi: 10.1155/2014/307805.
79. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease - where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2):79-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x.
80. Murillo-Godínez G. Reflujo duodenogástrico (biliar, alcalino). *Med Int Méx*. 2023;39(1):127-40. doi: 10.24245/mim.v39i1.5120.
81. Ren L-H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2412.

82. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
83. Moore M. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):77-83. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.77.
84. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, *et al.* Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1811424.
85. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, *et al.* EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2014;28(6):1753-73. doi: 10.1007/s00464-014-3431-z.
86. Yadlapati R, Hungness ES, Pandolfino JE. Complications of antireflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(8):1137-47. doi: 10.1038/s41395-018-0115-7.
87. Zhou T, Harnsberger C, Broderick R, Fuchs H, Talamini M, Jacobsen G, *et al.* Reoperation rates after laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2015;29(3):510-4. doi: 10.1007/s00464-014-3660-1.
88. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, *et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(18):2331-8. doi: 10.1001/jama.285.18.2331.
89. Håkanson BS, Lundell L, Bylund A, Thorell A. Comparison of laparoscopic 270° posterior partial fundoplication vs total fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019;154(6):479-486. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0047.
90. Markar S, Andreou A, Bonavina L, Florez ID, Huo B, Kontouli K-M, *et al.* UEG and EAES rapid guideline: Update systematic review, network meta-analysis, CINeMA and GRADE assessment, and evidence-informed European recommendations on surgical management of GERD. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(9):983-98. doi: 10.1002/ueg2.12318.
91. Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Laparoscopic fundoplication compared with laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(2):139-43. doi: 10.1016/j.soard.2008.08.021.
92. Madalosso CAS, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Mazzini G, Pereira M da S. The impact of gastric bypass on gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2016;263(1):110-6. doi: 10.1097/SLA.0000000000001139.
93. Pauwels A, Boecxstaens V, Andrews CN, Attwood SE, Berrisford R, Bisschops R, *et al.* How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut.* 2019;68(11):1928-41. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318260.