

Primer Consenso Venezolano

de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Venezuelan consensus on gastroesophageal reflux diseases

González JC¹, Louis CE¹, Piñero RE², Rangel R³, Aldana L¹, Angelosante S¹, Aponte R⁴, Aure C⁵, Bandres D⁶, Bethelmy A⁷, Bronstein M⁸, Castillo J⁹, Castro D¹⁰, Dib J¹¹, Dolfo W¹², Fernandez S¹, Folkmanas W¹³, Fonseca A¹⁴, Galvis E¹, Garcia JG¹⁵, Gumina C⁶, Guzmán A¹, Latuff Z², Lindado CE¹⁶, López O¹⁷, Mago V¹⁸, Marichal J¹⁹, Marín B²⁰, Mora N²¹, Parra C²², Parra L²³, Ruiz ME²⁴, Saavedra M²⁵, Salas Z⁶, Salazar P²⁷, Silva O¹⁰, Sosa L⁶, Tenía JC¹, Useche E⁷, Urbina B²⁸, Urquiola G²⁹, Uzcatogui A³⁰, Valenciano M¹⁷, Velasco V³¹, Yasin G²⁰, Rojas G³², Sánchez N³², Soles R³², Castellano C³³, Medina G³³, Sacca F³³, Santamaría L³³, Betancourt Ch³³, Cova J³³, Tepedino D³³.

¹Servicio y Cátedra de Clínica Gastroenterológica. Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Distrito Capital.

²Cátedra de Gastroenterología. Hospital Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Distrito Capital.

³Hospital Universitario de Maracaibo. Estado Zulia.

⁴Centro Médico Maracay. Estado Aragua.

⁵Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Estado Carabobo.

⁶Centro Médico Docente La Trinidad. Estado Miranda.

⁷Hospital Universitario Antonio María Pineda. Barquisimeto. Estado Lara.

⁸Hospital Oncológico Padre Machado. Caracas. Distrito Capital.

⁹Policlínica Barquisimeto. Barquisimeto. Estado Lara.

¹⁰Centro de Control de Cáncer "Dr. Luis E. Anderson". San Cristóbal. Estado Táchira.

¹¹Hospital General Dr. Jesús Yerena. Lídice. Caracas. Distrito Capital.

¹²CAMIULA Universidad de los Andes. Mérida. Estado Mérida.

¹³Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández". Los Magallanes. Caracas. Distrito Capital.

¹⁴Centro Policlínico Valencia (La Viña). Valencia. Estado Carabobo.

¹⁵Clinica San Pablo. Carúpano. Estado Sucre.

¹⁶Policlínica Paraguaná. Punto Fijo. Estado Falcón.

¹⁷Hospital General César Rodríguez IVSS. Grupo Médico Puerto La Cruz. Puerto La Cruz. Estado Anzoátegui.

¹⁸Clinica San Vicente de Paul. Cumaná. Estado Sucre.

¹⁹Policlínica Maturín. Maturín. Estado Monagas.

²⁰Clinica Centro Médico El Valle. Estado Nueva Esparta.

²¹Hospital Central "Pedro Emilio Carrillo". Valera. Estado Trujillo.

²²Hospital El Rosario. Maracaibo. Estado Zulia.

²³Clinica Chilemex. Puerto Ordaz. Estado Bolívar.

²⁴Instituto de Anatomía Patológica. "Dr. José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela. Distrito Capital.

²⁵Cátedra de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Distrito Capital.

²⁶Centro Médico Paso Real. Charallave. Estado Miranda.

²⁷Hospital Luis Razetti. Barinas. Estado Barinas.

²⁸Centro Profesional Costa Verde. San Carlos. Estado Cojedes.

²⁹Clinica Loira. Caracas. Distrito Capital.

³⁰Unidad Gastroquirúrgica Vemotilecos. Caracas. Distrito Capital.

³¹Centro Médico Paraíso. Maracaibo. Estado Zulia.

³²Gastroenterólogos en curso de ampliación de endoscopia terapéutica. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas.

³³Residentes de Gastroenterología. Servicio y Cátedra de Clínica Gastroenterológica. Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Distrito Capital.

Recibido: 20/01/2011

Aceptado: 30/03/2011

Resumen

El Consenso Venezolano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) se realizó con el objeto de proveer guías para mejorar la identificación, el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno en el país. Los coordinadores establecieron las líneas de consenso, basado en una revisión sistemática de la literatura médica de los últimos 15 años a partir de 1995. Participaron 55 miembros con el aval de sus respectivas cátedras y sociedades locales de gastroenterología. Éstos revisaron y presentaron los temas con sus niveles de evidencia y grados de recomendación para discutirlos y votarlos en una reunión plenaria. Tras un informe final de los miembros, los coordinadores prepararon las declaraciones finales. El consenso concluyó que la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene una prevalencia estimada del 11,54% en Venezuela, a predominio del sexo femenino (Grado B). El

diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la presencia de síntomas típicos y/o atípicos, e incluso síntomas de alarma que sugieren alguna complicación (Grado B). La endoscopia es importante en la investigación de la presencia de esofagitis de reflujo y laringitis de reflujo (Grado B). Las otras pruebas diagnósticas como lo son la pHmetría esofágica de 24 horas con o sin impedancia intraluminal multicanal son importantes en los pacientes que no tienen esofagitis, tienen síntomas atípicos o cuando hay falla en la respuesta al tratamiento médico (Grado B). La radiología, manometría esofágica y el ultrasonido endoscópico no están indicados en el diagnóstico de la ERGE (Grado B). El objetivo del tratamiento es reducir la exposición ácida en el esófago y con esto: aliviar los síntomas, cicatrizar las lesiones en la mucosa esofágica, prevenir la recurrencia y las complicaciones. Los

inhibidores de bomba de protones deberían ser la primera opción en el tratamiento en el síndrome de ERGE y en la esofagitis por reflujo tanto en la fase aguda como durante el mantenimiento, a dosis estándar o a la mitad de la dosis (Grado A). Los procinéticos actualmente son fármacos con un papel limitado en la ERGE. Estimulan la motilidad esofago - gástrica, aumentan el tono del esfínter esofágico inferior y aceleran el vaciamiento gástrico (Grado B). El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes seleccionados, en donde el abordaje por laparoscopia y las funduplicaturas parciales tienen menos complicaciones (Grado B). El tratamiento endoscópico es controversial y no es recomendado por este consenso hasta que surjan nuevas técnicas o se perfeccionen las existentes. (Grado B).

Palabras clave: Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico, ERGE, Consenso, inhibidores de bomba de Protones, IBP.

Abstract

The Venezuelan Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Consensus was carried out in order to provide guidelines to improve the identification, diagnosis and treatment of this illness in Venezuela. The coordinators established the consensus lines, based on a systematic revision of the medical literature of the last 15 years starting from 1995.

55 physicians participated with the support of their respective medical schools and local societies. They revised and presented the topics with their respective evidence levels and recommendation grades to discuss and vote them in a plenary meeting. After a final report of the members, the coordinators prepared the definitive declarations. The consensus concluded that GERD prevalence in Venezuela is 11,54%, higher in women than men (Grade B). The diagnosis is mainly clinical, based on the presence of typical and/or atypical symptoms and alarm symptoms that may suggest the presence of complications (Grade B). Endoscopy is important when reflux esophagitis and laryngitis are present (Grade B). Other diagnostic tests as ambulatory 24 hours pH monitoring with or without multichannel intraluminal impedance are important in patients without esophagitis, with atypical symptoms or when there is flaw in the answer to the medical treatment (Grade B).

Radiology, esophageal manometry and endoscopic ultrasonography are not indicated in the diagnosis of GERD (Grade B). The objective of the treatment is to reduce the presence of acid in the esophagus and consequently: alleviate the symptoms and heal lesions in the esophagus mucosa to prevent recurrence and complications. Proton pump inhibitors should be the first option drug in the treatment of GERD syndrome and in esophagitis during the acute and the maintenance phase using standard or half dose (Grade A). So far, prokinetics are drugs with a limited use in GERD patients; they stimulate the esophagus/gastric motility, increase the tone of the lower esophageal sphincter and accelerate gastric emptying (Grade B). Surgical treatment is indicated in selected patients where

laparoscopy and the partial fundoplication have less complications (Grade B). Endoscopic treatment is controversial and is not recommended by this consensus until new techniques arise or the existent ones are perfected. (Grade B).

Keywords: Gastroesophageal Reflux Disease, GERD, Consensus, Proton Pump Inhibitors, PPI.

Introducción

El Consenso Venezolano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico tuvo su origen en agosto de 2010 con el objeto de mejorar el diagnóstico y el tratamiento en Venezuela y ofrecer recomendaciones para la identificación, el diagnóstico y el tratamiento del problema, basado en una revisión sistemática de la literatura médica por parte de expertos del país. El Consenso no pretende ser un documento obligatorio sino simplemente una guía para los médicos y profesionales de la salud que tienen a su cargo el manejo de pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en Venezuela.

Metodología

El Consenso fue coordinado y desarrollado por las Cátedras de Clínica Gastroenterológica de la Escuela de Medicina Luis Razetti y José María Vargas, de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Se contó con la colaboración de la Sociedad Venezolana de Endoscopia Digestiva y de la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología. Los coordinadores lideraron el proceso y establecieron la metodología, que consistió en los aspectos siguientes: a) determinar los puntos de consenso; b) proponer los representantes (miembros) de cada región, que debían ser gastroenterólogos involucrados principalmente en academia y/o líderes reconocidos en el tema de la ERGE; c) establecer los criterios de votación; d) liderar las reuniones de los miembros; e) participar en las votaciones y f) presentar y publicar los resultados del consenso.

Una vez determinados los candidatos por cada región, se les invitó a participar. De esta forma el consenso obtuvo 55 expertos entre los cuales se encontraban gastroenterólogos, otorrinolaringólogos y anatomopatólogos. A cada miembro del Consenso se le asignó un tema para revisar, con base en la experiencia y el conocimiento previo de cada uno de ellos en los diferentes temas. Fueron distribuidos en 5 comisiones.

Posteriormente, se realizó la reunión principal del Consenso en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas el 29 de Enero de 2011, donde cada comisión liderada por un presidente y secretario, se reunieron presentando su revisión con los niveles de evidencia y grados de recomendación y se desarrolló la discusión y votación de cada punto. Tres semanas más tarde enviaron su informe final a los coordinadores generales, quienes prepararon el manuscrito final.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó la búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años desde 2000. Se consideraron los ensayos clínicos, las revisiones sistemáticas y generales, los meta análisis y cada uno de los estudios incluidos en éstos, sin restricción de idioma y correspondientes a adultos mayores de 18 años de ambos sexos. Una primera búsqueda se realizó en la página Cochrane, seguida de una búsqueda en MEDLINE, Cochrane Library, Lilacs, SCielo, Bireme/BVS, considerando los estudios latinoamericanos y nacionales. Los términos de búsqueda fueron: Enfermedad de reflujo gastroesofágico, epidemiología, diagnóstico, síntomas, radiología, endoscopia, cromoscopia, magnificación, alta resolución, pHmetría, manometría, ultrasonido endoscópico, tratamiento médico, inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H₂, antiácidos, sucralfato, tratamiento quirúrgico, combinaciones de cada uno de éstos. Los artículos fueron clasificados por los coordinadores, según el tema correspondiente, Asimismo se les solicitó complementar la búsqueda con los datos disponibles en Latinoamérica desde 1995, con el objeto de realizar una evaluación crítica de las recomendaciones actuales para la ERGE y tratar de compararlas con recomendaciones de diferentes países de Latinoamérica y el mundo—en caso de que dispusieran de ellas— utilizando publicaciones en revista médicas locales, así como en los libros de resumen de los congresos de gastroenterología, medicina interna, cirugía general y libros de texto. Finalmente, los coordinadores enviaron a cada miembro los criterios para la revisión de la literatura médica, que se enumeran a continuación.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Se establecieron niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo a la clasificación de los niveles de evidencia del Centro de Oxford para Medicina Basada en la Evidencia (Tabla 1). Grado A es “altamente recomendado” y corresponde a estudios de evidencia de nivel 1 (revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios grandes con baja probabilidad de sesgo o sin sesgo).

Las recomendaciones grado A recibieron la aceptación unánime de los delegados del Consenso y no fueron sometidas a un proceso de votación formal.

Las recomendaciones grados B, C o D fueron aceptadas por consenso con votación.

Patrocinio

Galeno fue el laboratorio que brindó el soporte financiero para el Consenso. Ninguno de los representantes de este laboratorio farmacéutico tuvo injerencia directa o indirecta en el programa, en las discusiones, en las reuniones o en el desarrollo del Consenso, como tampoco en la elaboración de las guías de manejo de la ERGE.

Se presentan a continuación cada uno de los temas revisados por el Consenso con las conclusiones y el grado de recomendación en letra itálica y un breve resumen de la literatura

médica. Finalmente, se presenta un algoritmo de diagnóstico y un tratamiento basado en las conclusiones.

Comisión 1: Definiciones, Epidemiología y Fisiopatología

Definiciones

Las preguntas que vamos a responder en este capítulo son:

- ¿Cuál es la definición operativa de ERGE?
- ¿Cuál es la definición de Pirosis, Regurgitación y Dolor torácico no cardíaco (DTNC)?
- ¿Cuál es la historia natural de la ERGE?
- ¿Cuáles son sus complicaciones: estenosis, esófago de Barrett?

El grupo consideró que no puede haber un criterio de definición estándar para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, porque la distinción entre el umbral del reflujo fisiológico y el reflujo patológico son arbitrarias, según los diferentes estudios realizados.

Los integrantes de la mesa, decidieron acoger como marco de definición de enfermedad por reflujo gastroesofágico, la establecida en el Consenso Latinoamericano basado en la evidencia sobre enfermedad por reflujo (publicado en European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2006), donde participaron 16 países y realizaron una amplia revisión usando Medline, Cochrane y Lilacs. Para el diagnóstico se identifican 221 estudios y de éstos se consideran 92 que cumplieron con criterios establecidos (ninguno latinoamericano). Los resultados se sintetizan en un meta-análisis expresado con intervalos de confianza de 95%. Se establecieron niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo a la clasificación de Oxford. Dicho Consenso definió la ERGE de la siguiente manera¹.

ERGE: es una enfermedad recurrente relacionada con el reflujo retrógrado del contenido gástrico (con o sin contenido duodenal) al esófago o a los órganos adyacentes. Presenta un espectro variado de síntomas que deterioran la calidad de vida del paciente, con daño tisular macroscópico o microscópico (votación: 88,8% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Pirosis: Según el taller realizado en Genval en 1999 sobre la ERGE, la pirosis es el síntoma primario de ERGE ocurriendo aproximadamente en un 75% de los pacientes¹⁴. EL término pirosis describe la sensación de ardor retroesternal, que va desde el apéndice Xifoides hasta la base del cuello^{2,3,4}. Según Genval, este síntoma se presenta en el 40% de la población general; 7% de los adultos presentan pirosis 2 ó más veces a la semana y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Para el diagnóstico de ERGE debe estar presente dos ó más veces por semana, durante más de tres meses en el último año, no necesariamente de manera continua. (votación: 77.7% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2a).

Regurgitación: es la sensación de retorno de contenido gástrico y/o esofágico hacia la boca o hipofaringe en forma espon-

tánea^{2,3,4} (votación: 77,7% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Dolor torácico no cardíaco: es el dolor recurrente en el tórax sin relación con enfermedad coronaria^{3,5} (votación: 88,8% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Historia natural

En la historia natural de la ERGE existen dos virtuales modelos. En el primer modelo la ERGE es vista como una enfermedad progresiva, de manera que el paciente que hoy tiene enfermedad no erosiva y no recibe tratamiento, mañana puede llegar a ser un paciente con enfermedad erosiva y candidato para el desarrollo de esófago de Barrett. Este espectro de la enfermedad ha sido contrastado con el segundo punto de vista de que la ERGE puede ser una enfermedad con diferentes categorías fenotípicas como la enfermedad no erosiva, la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett. Desde este punto de vista fenotípico, la conversión de una manifestación de la enfermedad a otra es claramente excepcional y los sujetos permanecen generalmente en su categoría inicial. Datos disponibles, aunque limitados, sugieren que mientras los sujetos con ERGE pueden progresar a veces de la enfermedad no erosiva a la esofagitis erosiva (haciéndola una enfermedad no estrictamente categórica), las tasas informadas de progresión son relativamente bajas en un período de 20 años³³.

La ERGE es una enfermedad crónica con síntomas episódicos variables y períodos de remisión. Hay pocos datos acerca de este tópico; los escasos estudios disponibles son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de la población y falta de acuerdo en la definición.

Es una enfermedad benigna, sin embargo, existe un impacto importante sobre la calidad de vida del paciente, con potenciales complicaciones. La gravedad y duración de los síntomas de la ERGE no se relacionan con la presencia y gravedad de las lesiones del esófago^{1,6,7}. (Acuerdo 100%. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Complicaciones

Las complicaciones esofágicas reportadas son: hemorragia (menos de 2%), úlceras (5%), estenosis (1-20%), Esófago de Barrett (10-20%) y adenocarcinoma (menos de 1%)^{2,6,8,13}. (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Las manifestaciones extra-esofágicas son faringitis, laringitis, asma bronquial, erosiones dentales. (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

Estenosis esofágica: disminución del calibre de la luz del esófago. (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

Esófago de Barrett: sustitución parcial de las células del epitelio normal escamoso por células columnares en el esófago (metaplasia intestinal) de cualquier longitud que puede ser

reconocido por endoscopia y confirmado por histología^{2,8-12}. (Acuerdo 100%. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b)

Epidemiología

La pregunta que vamos a responder en este capítulo es:

- ¿Cuál es la prevalencia de la ERGE en diferentes países y en nuestro entorno venezolano?

La ERGE es uno de los trastornos más frecuentes de la consulta médica. Según el Consenso de GENVAL la pirosis está presente en el 75% de los pacientes con ERGE. Este consenso muestra una gran variabilidad global de la prevalencia de la enfermedad, entre otras por causas metodológicas en los trabajos realizados¹⁴.

Según un estudio europeo multicéntrico realizado en 6 países en el 2009, que evaluó 373.610 pacientes que acudieron a consulta médica de atención primaria, encontró que 12.815 pacientes (3.4%) presentaron síntomas de ERGE. En los Estados Unidos el 7% de la población adulta refiere pirosis diaria, el 45% tiene diagnóstico endoscópico de esofagitis, el 10-20% presenta complicaciones, predominantemente Esófago de Barrett¹⁵.

En la búsqueda realizada por el Consenso Latinoamericano sobre la epidemiología de ERGE, no se pudo hallar ningún otro dato confiable fuera de los provenientes de los estudios realizados en Brasil y Argentina¹.

Moraes-Filho y col. realizaron un trabajo que incluyó 22 ciudades de Brasil con una muestra de 13.959 individuos. Sus resultados fueron los siguientes: la pirosis estuvo presente en el 11,9% y la prevalencia de ERGE fue del 7,3%, siendo las mujeres y los adultos mayores de 55 años los más afectados. Los síntomas estaban relacionados con la ingesta de alimentos grasos y condimentados¹⁶.

Chiocca y cols evaluaron en Argentina a 1.000 individuos de 17 áreas del país, observando una prevalencia de síntomas de ERGE frecuentes (pirosis y regurgitación) en 23% de la población y una prevalencia de la enfermedad de 11,9%¹⁷.

En Venezuela, de los estudios relevantes encontramos el realizado por Faría y col, presentado como resumen de trabajos libres en el XXVII Congreso Panamericano de Enfermedades Digestivas Lima-Perú 2001. Evaluó 388 pacientes mediante una encuesta telefónica realizada en el área metropolitana de Caracas. La prevalencia de la pirosis fue del 35,3%, su presentación fue diaria en 4,8%, semanal en 8,7%, quincenal en 4,6%, mensual en 3,8% y ocasional en 13,1%. Los autores encontraron una relación importante de la ERGE y el hábito tabáquico y en menor cuantía con el hábito alcohólico¹⁸.

También en Venezuela, Veitía y col realizaron un trabajo publicado en GEN 2009 sobre la prevalencia de ERGE en la población venezolana; el método utilizado fue una encuesta elaborada en la consulta de esófago del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas y aplicado en estudios de

prevalencia regional en el área metropolitana de Caracas y 7 estados del país en el año 2008. La muestra consistió en 1.318 individuos que presentaron una frecuencia de ERGE del 11,54%. Los síntomas cardinales fueron la pirosis y regurgitación; el sexo más afectado fue el femenino¹⁹. (votación: 77,7% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c)

Fisiopatología:

Las preguntas que vamos a responder en este capítulo son:

- ¿Cuáles son los principales mecanismos involucrados en la patogenia de la ERGE?
- ¿Qué es el esfínter esofágico inferior?
- ¿Qué papel juegan las Relaxaciones Transitorias del EEI?
- ¿Cuáles son los factores defensivos?
- ¿Qué es el aclaramiento esofágico?
- ¿Cuáles son los factores agresivos?
- ¿Cuál es el rol de la Hernia del Hiato?
- ¿Qué factores de riesgo/protección se asocian a la ERGE?

La patogenia de la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE) es multifactorial. El reflujo gastro-esofágico es una condición fisiológica, pero bajo determinadas circunstancias puede hacerse patológica, ocasionando una de las afecciones digestivas más frecuentes, la ERGE. La barrera anti-reflujo en la unión esófago-gástrica (UEG) es anatómica y funcionalmente compleja, pudiendo ser alterada por diferentes mecanismos^{24,25}.

Los principales mecanismos involucrados en la patogenia de la ERGE son:

1. Relaxaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI).
2. Alteraciones en la presión del EEI.
3. Alteración anatómica de la UEG, muchas veces vinculada a la existencia de hernia hiatal (HH).
4. Alteraciones en el aclaramiento esofágico (clearance).
5. Vaciamiento gástrico retardado
6. Factores defensivos de la mucosa esofágica alterados.
7. Incremento de los factores agresivos en la mucosa esofágica.

- **Esfínter esofágico inferior (EEI)**

El EEI está constituido por 3 a 4 cm de músculo liso ubicado en extremo distal del esófago. Su presión normal en reposo varía entre 10 y 30 mmHg. Sólo una minoría de pacientes con ERGE tienen un EEI hipotensivo, con una presión menor a 10 mmHg. Cuanto más baja la presión del EEI, más severa es la ERGE. Múltiples factores pueden reducir dicha presión: distensión gástrica; alimentos tales como grasa, chocolate, cafeína, alcohol, cigarrillo; colecistoquinina; medicamentos. Los factores que pueden aumentar la presión son: gastrina, estimulación colinérgica, hipoglucemia. Junto al EEI, el diafragma y en particular las fibras estriadas situadas alrededor

de la UEG, representan un elemento importante en la barrera anti-reflujo²⁶.

- **Relajaciones transitorias del EEI (RTEEI)**

Son las responsables de prácticamente todos los episodios de RGE en sujetos con EEI normotenso. Se diferencian de las relajaciones deglutorias normales por no estar asociadas a contracciones faríngeas, no se acompañan de peristalsis esofágica y duran más de 10 segundos. No todas las RTEEI se acompañarán de RGE. Son desencadenadas frecuentemente por distensión gástrica. Algunos alimentos pueden favorecerlas como las grasas, chocolate, alcohol, así como el cigarrillo. En su desencadenamiento participa un reflejo vasovagal iniciado por la distensión gástrica, lo que explica que los episodios de RGE sean más frecuentes en períodos post-prandiales. Se ha demostrado que es posible inhibirlas mediante la administración de agonistas de receptores tipo B del ácido gamma aminobutírico (baclofen). Esto podría constituirse en un nuevo tratamiento de la ERGE.

En la mayor parte de los pacientes, el proceso fisiopatológico resulta de un desbalance entre los factores defensivos y los factores agresivos.

- **Factores defensivos:**

La primera línea de defensa está representada por la barrera antireflujo, la cual está constituida por:

- El esfínter esofágico inferior (EII), el cual en condiciones normales solamente se relaja con la deglución.
- El diafragma crural o crura que es una estructura muscular que ayuda al EII a mantener la presión cuando se produce un aumento de la presión intraabdominal.
- El ángulo de His, producido por la entrada del esófago en el estómago y estructuras ligamentarias que ejercen efectos de sostén en la región esófago-gástrica.

Los tres mecanismos fundamentales por los cuales falla la función de barrera son los siguientes:

- Relaxaciones transitorias del EEI (RTEEI), que es una caída abrupta de la presión del esfínter que lo vuelve hipotensivo por un lapso mayor de 5 minutos. Dicho mecanismo es producido por distensión del fundus gástrico y liberación subsiguiente de sustancias tales como el VIP y óxido nítrico. Este mecanismo está involucrado en el 40% de los casos de reflujo.
- El reflujo por stress, el cual coincide con incrementos transitorios de la presión intragástrica y esta dado por una falla del diafragma crural. Este mecanismo es responsable del 20% de los casos.
- Por último el reflujo libre el cual se produce en el 20% de los casos y está representado por un EEI sumamente hipotensivo (presión menor de 4 mmHg).

La segunda línea de defensa está representada por el aclaramiento esofágico, significa limpiar el esófago del contenido refluído. En este punto es fundamental el rol de la motilidad esofágica representada por la peristalsis primaria y

secundaria para producir este aclaramiento. Sin embargo, actualmente se sabe que una peristalsis adecuada solamente produce el aclaramiento volumétrico, pero no el residual. De hecho la motilidad si bien produce un aclaramiento del volumen del ácido refluído, parte de él queda adherido al epitelio, siendo las glicoproteínas de la saliva las que tienen el rol de producir la aclaración del ácido adherido al epitelio. En resumen la capacidad del esófago para eliminar el material refluído tiene dos fases: el aclaración del volumen y la aclaración del ácido residual.

La tercera línea de defensa está dada por la resistencia epitelial, la cual está representada por la empalizada epitelial y por el rol protector de la capa de mucus. Se divide en factores preepiteliales, epiteliales y postepiteliales.

- Factores preepiteliales son de poca importancia defensiva y entre estos están: la capa de moco, el bicarbonato y la capa acuosa.
- Factores epiteliales se subdividen en: estructurales y funcionales. Dentro de los estructurales están las membranas celulares y los complejos intercelulares y dentro de los funcionales: el transporte epitelial, los tampones intra e intercelulares y la proliferación de la capa basal²⁹.
- Factores postepiteliales son: el flujo sanguíneo, el bicarbonato, el oxígeno, los nutrientes de arrastre y la dilución de los hidrogeniones.
- Factores agresivos.
Están dados fundamentalmente por la calidad y cantidad del contenido refluído. Se sabe actualmente que el reflujo de ácido y bilis, juntos, es más nocivo que el de cualquiera de ellos solos.

El retardo en el vaciamiento gástrico juega un papel ofensivo importante. Existen dos mecanismos fundamentales para ello: la disfunción peristáltica y el “re-reflujo” asociado a la Hernia Hiatal (HH). El retardo del vaciamiento gástrico provocaría un aumento del gradiente de presión gastro-esofágica, del contenido gástrico disponible para refluir y distensión gástrica prolongada que pueden desencadenar RTEEI²⁸. (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b)

Hernia hiatal (HH): actualmente es considerada un factor agravante cuando coexiste con ERGE. De hecho, la hernia hiatal que tiene una prevalencia aproximadamente de 50% en sujetos mayores de 50 años, puede no estar asociada al reflujo, pero si lo está, se considera agravante ya que modifica la anatomía y fisiología del mecanismo antireflujo. En ocasiones, una hernia hiatal puede actuar como reservorio de material con contenido ácido que refluirá al relajarse el EEI (“re-reflujo”). La HH también facilitaría las RTEEI^{23,27} (votación: 100 % de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

- Factores de riesgo y protección

Tabaquismo: Disminuye la presión del EEI y el efecto neutra-

lizante del ácido de la saliva²¹. (votación: 100 % de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 3a)

Alcohol: Aunque algunos estudios presentan asociación entre el consumo de alcohol y los síntomas de la ERGE, los estudios prospectivos de mayor tamaño y multicéntricos realizados en diversos países no confirman esta asociación^{6,30}. (votación: 88,8% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

Medicamentos: Existe un grupo heterogéneo de medicamentos que se asocian a ERGE^{7,31}. Algunos medicamentos disminuyen la presión del EEI como son los bloqueadores de los canales del calcio, anticolinérgicos, aminofilinas, nitratos, Beta adrenérgicos, barbitúricos, diazepam, dopamina, teofilina. Otros aumentan la presión como los alfa-adrenérgicos, antiácidos, metoclopramida, domperidona y la prostaglandina F2. Otros disminuyen el tránsito gastrointestinal (opiáceos y esteroides). El consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está relacionado con erosiones esofágicas o con el desarrollo de estenosis, aunque su contribución en la patogenia de la ERGE no está clara³². (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

Hormonas: En este grupo existen unas que aumentan la presión como son la gastrina y la motilina y otras que la disminuyen como son: colecistoquinina, estrógenos/progesterona, glucagon, somatostatina y secretina. (votación: 100% de acuerdo. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

Comisión 2: Diagnóstico: Clínico, radiológico, endoscópico, histológico.

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) se caracteriza por regurgitación y pirosis asociadas con reflujo proveniente del estómago, sumado a las posibles complicaciones, como esofagitis erosiva, estenosis esofágica, Esófago de Barrett y adenocarcinoma, así como alteración de la calidad de vida, que exigen que la ERGE tenga diagnóstico preciso.

Diagnóstico clínico:

El diagnóstico de ERGE es fundamentalmente clínico, dado por la presencia de los síntomas típicos de pirosis y regurgitación³⁴, independientemente de la frecuencia (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b, 2c, 3a, 3b). Los síntomas son típicos y atípicos.

Los síntomas típicos están dados por pirosis y regurgitación, independientemente de su presentación (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación D).

En relación a la frecuencia de los síntomas típicos, la literatura internacional revisada reporta que la pirosis se presenta con una frecuencia promedio del 70%^{34,35} (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B, nivel de evidencia 2a – 2b). Durante el desarrollo de la discusión se encontró acuerdo del 100%, en base a la experiencia clínica de los expertos del consenso que en Venezuela, el síntoma más frecuente es la regurgitación (Grado de recomendación D).

Las manifestaciones atípicas por consenso de mesa se definieron como manifestaciones extra-esofágicas, considerando el consenso de Montreal³⁶. Estas manifestaciones extra-esofágicas son: dolor torácico, disfonía, tos nocturna y potencialmente en base a la literatura apnea del sueño, laringitis, erosiones dentales. (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación D).

Diagnostico radiológico

La radiología en base a los datos disponibles en publicaciones internacionales, no tiene evidencia que justifique su uso diagnóstico en la práctica clínica de rutina^{37,38} (evidencia tipo 2 c). En la literatura nacional, no hay estudios que determinen la sensibilidad y especificidad de la radiología en el diagnóstico de ERGE. En la discusión los expertos no utilizan la radiología como método diagnóstico (consenso de mesa 100%).

Diagnóstico endoscópico

La endoscopia tiene su indicación en pacientes con diagnóstico de ERGE cuando hay síntomas persistentes o progresivos de la enfermedad a pesar del tratamiento adecuado, disfagia u odinofagia, pérdida de peso involuntaria > 5%, hemorragia gastrointestinal o anemia, estenosis o úlcera en estudios radiológicos, cuando existen síntomas extraesofágicos de ERGE o sospecha de Esófago de Barrett.

En algunas publicaciones se ha planteado la realización de la endoscopia en pacientes con ERGE que requieren IBP en forma continua, en especial luego de la recurrencia de síntomas al interrumpirse el tratamiento.

Se deben considerar los puntos en contra de la endoscopia digestiva como los riesgos físicos potenciales, los costos y el acceso limitado al procedimiento. Además, existen escasos resultados de investigación que sugieran que la realización temprana de la EGD ejerza un efecto favorable sobre el tratamiento, la evolución o la calidad de vida de los pacientes con síntomas característicos de ERGE sin signos de alarma.

Existen diversas formas de clasificación para la gravedad de la esofagitis erosiva por reflujo y las complicaciones asociadas, como la de Los Angeles y la de Savary-Miller modificada (esta última se emplea predominantemente en Europa). Estas clasificaciones se utilizaron en primera instancia en estudios clínicos para evaluar la eficacia de la terapia médica como tratamiento de la esofagitis por reflujo. No obstante, resultan útiles en la práctica clínica para documentar la gravedad de la enfermedad.

La clasificación de Los Angeles muestra varias ventajas. Es confiable y cuando se emplea, la gravedad de la esofagitis se correlaciona con el grado de exposición esofágica al ácido determinada por la evaluación del pH de 24 horas.

En caso de diagnóstico de esofagitis por medio del estudio endoscópico, deben obtenerse muestras de la mucosa en caso de compromiso inmunitario, úlceras irregulares o profundas, esofagitis de distribución proximal, presencia de masas o nódulos y estenosis irregular o de apariencia maligna.

La endoscopia suele realizarse como parte de la evaluación prequirúrgica en pacientes que serán sometidos a cirugía anti-reflujo, para la colocación de un sistema de evaluación de pH inalámbrico.

Indicaciones de la endoscopia digestiva superior estándar

- Síntomas frecuentes (más de 3 veces por semana) y/o de duración prolongada³⁹;
- Falta de respuesta al tratamiento médico⁴⁰;
- Síntomas de alarma (disfagia progresiva; pérdida de peso; hematemesis; melena)^{35,40}.

Grado de recomendación A, nivel de evidencia 1a.

En la discusión de los expertos se concluye dar relevancia a la frecuencia y duración de síntomas para realizar la endoscopia digestiva superior.

La endoscopia digestiva superior es el procedimiento de elección para determinar el compromiso de la mucosa esofágica y de la hipofaringe (como complicación local) en la ERGE y determinar el pronóstico de la enfermedad una vez establecido el daño mucosal.

La endoscopia digestiva superior estándar sin hallazgos endoscópicos de esofagitis no excluye la ERGE. 60% de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico no tienen hallazgos endoscópicos⁴⁰ (recomendación A / evidencia 1a). Los hallazgos endoscópicos de esofagitis erosiva se establecen de forma objetiva con la clasificación de los Ángeles⁴¹; los expertos del consenso consideran que esta clasificación no incluye las complicaciones de la ERGE como son estenosis y esófago de Barrett.

En el consenso se discute que para el diagnóstico de esófago de Barrett, la endoscopia de alta definición, magnificación y cromoscopia con colorantes vitales o cromoscopia electrónica permite la evaluación del patrón mucosal y toma de biopsia.

La endoscopia de alta definición, magnificación e imagen espectral FICE y la imagen de banda estrecha NBI, permiten la visualización de hallazgos mínimos en la ERGE, como la alteración de los plexos capilares subepiteliales, que plantea una posibilidad diagnóstica de esofagitis de cambios mínimos^{42,43}.

Diagnóstico histológico

Los pacientes con síntomas de ERGE y diagnóstico endoscópico de esofagitis mediante la clasificación de los Ángeles, no tienen indicación de estudio morfológico. No hay trabajos publicados en la literatura nacional. Los trabajos internacionales⁴⁴ publicados tienen un acuerdo de 100%, grado de recomendación B con nivel de evidencia 2c.

La biopsia se realiza para documentar las complicaciones (esófago de Barrett o tumor), además de identificar la coexistencia de infección^{45,46}.

Comisión 3: Diagnostico: pHmetría, impedancia, manometría, ultrasonido endoscópico, extraesofágico.

PHMETRIA:

Allison⁴⁷ introdujo el término “esofagitis de reflujo” en 1946, reconociendo que los jugos gástrico irritativos eran refluídos desde el estómago al esófago. Los médicos se fueron familiarizando con el espectro de la ERGE, encontrando que muchos pacientes con síntomas de reflujo no tenían evidencia patológica o endoscópica de esofagitis por lo que era necesario otro abordaje diagnóstico.

Spencer⁴⁸ fue el primero que describió la técnica de monitoreo continuo del pH intraesofágico usando un electrodo de cristal. Luego Johnson y DeMeester fueron los primeros en estudiar voluntarios sanos y pacientes sintomáticos y analizar la exposición al ácido cuantitativamente.

Con el tiempo la pHmetría esofágica se ha hecho técnicamente amigable con los pacientes y médicos con múltiples aplicaciones en la evaluación y manejo de pacientes con ERGE⁴⁹⁻⁵⁵.

La pHmetría ambulatoria debe ser considerada en la evaluación de pacientes con:

- 1.- Síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación) con endoscopia normal quienes no han respondido a la terapia antisecretora.
- 2.- Síntomas atípicos de ERGE (para diagnóstico inicial o después de un ensayo terapéutico).
 - Dolor torácico no cardiogénico
 - Síntomas pulmonares (tos, asma, neumonía recurrente por broncoaspiración)
 - Síntomas otorrinolaringológicos (ronquera, laringitis).
 - Otros síntomas atípicos en los cuales la ERGE es considerada (dispepsia funcional, eructos, hipo, dolor epigástrico).
- 3.-Falla en la respuesta a la terapia médica.
- 4.-Evaluación preoperatoria para confirmar ERGE.
- 5.-Seguimiento:
 - Terapia médica (aseverar la eficacia de un tratamiento dado, particularmente en esófago de Barrett).
 - Terapia quirúrgica (evaluación pre y postoperatoria).

(Acuerdo 100%. Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

El consenso consideró que pHmetría esofágica durante 24 horas daba la medición más objetiva del reflujo gastroesofágico anormal, considerando que el índice de DeMeester sigue siendo de utilidad para el diagnóstico de enfermedad de reflujo.

Se considera que esta prueba es la mejor disponible, aunque con algunas reservas, dada la variabilidad inter e intra individual de sus hallazgos considerando también que sólo evalúa los reflujos ácidos⁴⁹⁻⁵⁵. (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

La pHmetría permite la determinación de un subgrupo de pacientes con enfermedad de reflujo denominados pacientes

con esófago hipersensible, ya que permite correlacionar la presencia de síntomas con los episodios de reflujo. (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b)

IMPEDANCIA:

La pHmetría con impedancia intraluminal multicanal es el patrón de oro para la evaluación de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico⁵⁶ (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

La pHmetría con impedancia permite determinar otras variables como: tipo de reflujo (ácidos y no ácidos), estado físico del reflujo (líquido, gas o mixtos), presencia de reflujos proximales y el aclaramiento esofágico⁵⁷ (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2b).

MANOMETRIA:

Los datos de Richter⁵⁸ sugieren que, si se utiliza la manometría como prueba diagnóstica de ERGE, 42% de los individuos con patología permanecerían sin diagnóstico y 16% de los individuos sanos serían diagnosticados como presentando ERGE. La manometría no tiene indicación para el diagnóstico de enfermedad de reflujo gastroesofágico (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

La manometría esofágica tiene indicaciones limitadas en ERGE: Investigar la motilidad esofágica en pacientes seleccionados que se consideran candidatos a cirugía antirreflujo, con la finalidad de ayudar al cirujano a definir el plan óptimo de tratamiento. Puede necesitarse manometría esofágica para identificar acalasia o escleroderma; en presencia de alguna de esas dos patologías la cirugía podría ser inapropiada o podría estar indicado un procedimiento alternativo para determinar la ubicación precisa del esfínter esofágico inferior y así permitir una colocación exacta del electrodo de pH.⁵⁹⁻⁶¹ (votación: 100 % de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia: 2c).

La manometría con impedancia permite la evaluación del aclaramiento esofágico^{59,60} (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación D. Nivel de evidencia: 4).

EXTRAESOFÁGICA:

La evaluación de los pacientes con signos y síntomas extraesofágicos se realiza a través de la historia clínica, video-laringoscopia, pHmetría de mínimo dos electrodos y videoendoscopia con test de sensibilidad⁶²⁻⁷³ (Grado A/Nivel 1c).

El pasaje del contenido gástrico hacia el segmento laringofaríngeo implica un tráfico retrógrado a través del esófago, el reflujo laringofaríngeo es considerado como una variación o forma atípica de la enfermedad de reflujo gastroesofágico presentando sintomatología exclusivamente extraesofágica, laringofaríngea y/o traqueobronquial.

Los síntomas extraesofágicos de reflujo descritos son disfonía, globus faríngeo, exceso de secreción mucosa en faringe o goteo postnasal, tos crónica, carraspeo y disfagia.

La videolaringoscopia nos permite evaluar los signos del reflujo faringolaríngeo⁶²⁻⁷³ (Grado A/Nivel 1c).

Los signos de reflujo faringolaríngeo observados a través de la videolaringoscopia son: edema subglótico, hiperemia y edema laríngeo difuso, secreción mucosa viscosa en glotis posterior, leucoplasia, pseudosulco de cuerdas vocales, estenosis subglótica, granuloma del proceso vocal, carcinoma laríngeo, laringoespasma paroxístico, degeneración polipoida de cuerdas vocales, hiperemia y edema interaritenoidal y paquidermia interaritenoidal.

La videoendoscopia con test de sensibilidad nos permite evaluar el umbral de respuesta laríngea al estímulo de presión aérea⁶²⁻⁷³ (Grado A/ Nivel 1c).

Los sujetos con reflujo faringolaríngeo presentan un mayor umbral de respuesta laríngea al estímulo con el test de sensibilidad (estimulador sensorial de pulso de aire) que los sujetos normales.

Existe una correlación positiva y significativa entre la presencia de disfonía e inflamación orofaríngea en pacientes con reflujo y el test de sensibilidad.

ULTRASONIDO ENDOSCOPICO

El ultrasonido endoscópico es una herramienta diagnóstica muy importante en el manejo de muchas enfermedades gastrointestinales, por eso se quiso incluir en el caso del diagnóstico y manejo de ERGE⁷⁴⁻⁷⁶ :

El Ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de ERGE no tiene ninguna utilidad demostrada hasta el momento.

El ultrasonido endoscópico ha demostrado ser útil en el manejo de algunas de las complicaciones de la ERGE entre esas tenemos:

Estadificación T y N de tumores del tercio inferior del esófago y de la unión esófago - gástrica en casos de pacientes con ERGE. (Grado de recomendación A. Nivel de evidencia 1a).

Evaluación de pacientes con diagnóstico de Esófago de Barrett con displasia de alto grado y presencia de nódulos con la posibilidad de ser candidatos a resección endoscópica (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación B. Nivel de evidencia 2a).

Evaluación de pacientes con ERGE que a la endoscopia presenten estenosis. (votación: 100% de acuerdo; Grado de recomendación D . Nivel de evidencia 5).

Comisión 4: Tratamiento médico: Estilo de vida, antiácidos, antagonistas receptores H2, inhibidores de la bomba de protones, procinéticos.

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) es reducir la exposición ácida en el esófago y con esto: aliviar los síntomas, cicatrizar las lesiones en la mucosa esofágica, prevenir la recurrencia y las complicaciones.

Estilo de vida

Con la evidencia disponible sabemos que un paciente con ERGE puede beneficiarse de ciertas modificaciones de su estilo de vida aunque por sí solas no son capaces de controlar los síntomas en la mayoría de los pacientes⁷⁷.

Recomendaciones:

- B) Se deberían interrogar los diferentes factores de riesgo que desencadenan o agravan los síntomas.
- B) Hay que aconsejar a los individuos con sobrepeso, obesidad y/o fumadores, para modificar estos factores de riesgo de Reflujo Gastroesofágico.
- B) Sustituir los medicamentos que empeoran la ERGE.
- C) Aconsejar evitar alimentos, bebidas, comidas copiosas y/o ricas en grasas que puedan exacerbar los síntomas de ERGE.
- C) Deberían practicar ejercicio físico con regularidad, por lo menos durante 30 minutos al día, evitando ejercicio físico intenso.
- C) Recomendar evitar acostarse antes de dos horas después de la última ingesta de comida, dormir acostados sobre su lado izquierdo y elevar la cabecera de la cama no menos de 30cm.

Antiácidos (AA)

Han demostrado aliviar los síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) por la neutralización de la secreción ácida y por otros mecanismos desconocidos.

En dos estudios los AA demostraron ser más eficaces que el Placebo en pacientes con ERGE y/o Esofagitis. Comparados con los antagonistas de los Receptores H2 (ARH2) éstos son más rápidos y más eficaces que los AA en aliviar los síntomas de RGE y en cicatrizar la esofagitis^{78,79}.

Tienen como efectos adversos o colaterales: estreñimiento, diarrea, vómitos y/o flatulencia, además disminuyen la absorción de algunos fármacos.

Se pueden utilizar a demanda solos o combinados, para controlar los episodios leves de pirosis.

(votación: 100% de acuerdo, Recomendación B, Evidencia 2c).

Antagonistas de los Receptores H2 (ARH2)

Son anti secretores del ácido gástrico que actúan bloqueando el receptor de la Histamina en la célula parietal. Los ARH2 que se conocen y se utilizan frecuentemente son: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina y Roxatidina.

En el tratamiento empírico de la ERGE han demostrado ser más eficaces que el placebo, en la remisión de la pirosis y en la mejoría general de los síntomas no son mejores que los inhibidores de la bomba de protones. El tratamiento de mantenimiento continuo por 24-48 semanas a la mitad de la dosis demostró ser superior a los AA en mantener curada la esofagitis y en prevenirla⁸⁰. En el tratamiento intermitente y a demanda demostraron ser eficaces en el control de los síntomas de la

ERGE⁸¹. Son fármacos bien tolerados pero en raras ocasiones tienen como efectos adversos o colaterales ginecomastia, citopenias, alteración de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad. (Recomendación A, Estudios 1b).

Los ARH2 han demostrado que en el tratamiento agudo del síndrome típico de ERGE y la esofagitis por reflujo son más eficaces que el placebo.

Los ARH2 en el tratamiento a corto plazo del síndrome típico de ERGE en doble dosis son de similar eficacia que a la dosis estándar.

Los ARH2 en el tratamiento continuo a largo plazo con la dosis estándar o con la mitad son de similar eficacia en prevenir las recidivas de la esofagitis.

Los ARH2 en el tratamiento a demanda o intermitente son eficaces en prevenir las recidivas de la ERGE típica.

(votación: 100% de acuerdo, Recomendación B, evidencia 2c)

En la fase aguda del síndrome típico de la ERGE y de la esofagitis por reflujo son una opción en el tratamiento con dosis estándar y en el mantenimiento con dosis estándar o a la mitad de ésta.

Para el control de los síntomas crónicos de reflujo se pueden emplear pautados en demanda o intermitentes.

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Son antiseoretos de la secreción de ácido gástrico que actúan en la bomba de protones de la célula parietal bloqueando la enzima H⁺P⁺ATPasa. Se utilizan y se encuentran disponibles: Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol y Esomeprazol. Se recomiendan en ayunas antes del desayuno para mejor efecto. Se consideran dosis estándar: Omeprazol 20mg, Lansoprazol 30mg, Rabeprazol 20mg, Pantoprazol 40mg y Esomeprazol 40mg.

En el tratamiento empírico de la ERGE demostraron ser más eficaces que el placebo en la remisión de la pirosis y en la mejoría general de los síntomas, así como también en la enfermedad de reflujo no erosiva⁸². En disminuir persistencia de la esofagitis fueron superiores al placebo con el tratamiento a las 4 y 8 semanas. En el control de la pirosis, la curación de las lesiones o en su recidiva no hay diferencias significativas entre: Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol y Pantoprazol^{83,84}.

En esofagitis severa por reflujo el Esomeprazol ha demostrado mejor eficacia que Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol a dosis convencionales⁸⁵⁻⁸⁹ aunque algunas evidencias recientes señalan iguales ventajas del Pantoprazol Magnésico.

En las esofagitis curadas, el tratamiento de mantenimiento es mejor que el placebo en prevenir tanto las recidivas sintomáticas como la esofagitis. A la mitad de las dosis estándar también son más eficaces que el placebo pero no mejor que la dosis estándar.

En el manejo crónico de los pacientes con ERGE y esofagitis leve el tratamiento en demanda o intermitente no es igual de

eficaz que el continuado pero es una alternativa^{81,90}. Desde el punto de vista de coste-efectividad parecen ser razonables⁹¹ pero no para la esofagitis severa.

Son fármacos bien tolerados pero tienen como efectos adversos o colaterales: náuseas, diarrea, cefalea y muy rara vez alteración de la función hepática, reacciones de hipersensibilidad, citopenias, déficit de vitamina B12 y a largo plazo se han asociado a gastritis atrófica y un mayor riesgo de fracturas con dosis altas y por períodos prolongados.

Estudios 1a

En el tratamiento a corto plazo del síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo son más eficaces que el placebo.

Desde el punto de vista clínico no parece haber diferencias entre los diferentes IBP.

En el tratamiento continuo a largo plazo para prevenir las recidivas de la esofagitis, las dosis estándar y a la mitad son eficaces pero la dosis estándar es superior.

En el control de los síntomas típicos de ERGE en demanda o intermitentes son eficaces.

En el control de la esofagitis severa en demanda o intermitentes no son eficaces aunque podrían serlo en las leves.

Recomendaciones

A) En el síndrome típico de ERGE y de la esofagitis por reflujo el tratamiento debería ser con dosis estándar y mantenimiento con dosis estándar o a la mitad.

B) Para controlar los síntomas típicos de reflujo y de esofagitis leve, el tratamiento a largo plazo en demanda o intermitente se puede utilizar.

A) En esofagitis severa el tratamiento debe ser en forma continua.

Comparación de IBP contra ARH2

En la remisión de la pirosis y en la mejoría general de los síntomas el tratamiento empírico a corto plazo de ERGE, los IBP son más eficaces que los ARH2.

Para prevenir la esofagitis o sus síntomas, el tratamiento continuo de mantenimiento a dosis estándar y reducida a la mitad los IBP son más eficaces que los ARH2.

Evidencias según estudios

1a) El tratamiento a corto plazo del síndrome típico de ERGE y de esofagitis por reflujo, los IBP son más eficaces que ARH2.

1a) Para prevenir recaídas de la esofagitis, el tratamiento continuo a largo plazo es más eficaz IBP a dosis estándar y a la mitad.

1b) En el control de los síntomas del síndrome típico de ERGE el tratamiento con IBP en demanda o intermitente es más eficaz.

Recomendaciones de IBP vs ARH2

A) Los IBP deberían ser la primera opción en el tratamiento en el síndrome de ERGE y en la esofagitis por reflujo,

tanto en la fase aguda como durante el mantenimiento, a dosis estándar o a la mitad de la dosis.

- B) Los ARH2 pueden ser una opción en el tratamiento de mantenimiento en el síndrome de ERGE y síntomas leves o infrecuentes.

PROCINÉTICOS:

Actualmente son fármacos con un papel limitado en la ERGE. Estimulan la motilidad esofago - gástrica, aumentan el tono del esfínter esofágico inferior y aceleran el vaciamiento gástrico.

En Síndrome de Reflujo Extra Esofágico:

En el tratamiento a corto plazo los IBP son más eficaces que el placebo para el dolor torácico inducido por el Reflujo Gastroesofágico.

En adultos no hay evidencias suficientes para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP a largo plazo sea eficaz para aliviar la tos asociada con ERGE (1a).

En adultos no hay evidencias suficientes para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP a largo plazo sea eficaz para aliviar los síntomas en el reflujo laríngeofaríngeo⁹²⁻⁹³ (1a).

En adultos no hay evidencias suficientes para concluir que el tratamiento de la ERGE con IBP a largo plazo sea eficaz para aliviar los síntomas de asma (1a).

Recomendaciones

- A) En el dolor torácico, tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento, los IBP deberían ser la primera opción de tratamiento.
- B) Los pacientes con síndromes extraesofágicos establecidos, se deberían tratar con IBP con doble dosis durante un tiempo prolongado.

Comisión 5: Tratamiento endoscópico, quirúrgico abierto, laparoscópico y cirugía robótica.

1. QUIENES SON LOS PACIENTES QUE AMERITAN CIRUGIA ANTIRREFLUJO O PROCEDIMIENTO ENDOSCOPICO PARA ERGE?

El tratamiento endoscópico y quirúrgico en ERGE es controversial; consideramos que estas recomendaciones van orientadas a la selección adecuada del paciente basado en la literatura revisada.

- a. Pacientes que responden adecuadamente al tratamiento médico con manifestaciones esofágicas y que presentan efectos adversos a la terapéutica (Grado de recomendación A, Evidencia 1a). Se ha demostrado que los pacientes que no responden satisfactoriamente al tratamiento médico con IBP tienen mayor probabilidad de falla al tratamiento quirúrgico (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2a).
- b. Pacientes adecuadamente informados con poca adherencia al tratamiento farmacológico y que manifiestan deseo de otra opción terapéutica⁹⁴. (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2a).

c. Pacientes jóvenes que manifiesten no estar dispuestos a mantener tratamiento farmacológico a largo plazo⁹⁴. (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2a).

d. Pacientes jóvenes que presenten estenosis péptica recurrente⁹⁴. (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2a).

e. Pacientes con ERGE que no mejoran con el tratamiento médico y que lo condicionan a enfermedades asociadas (asma bronquial, disfonía, infecciones respiratorias, regurgitaciones nocturnas) las cuales empeoran su calidad de vida⁹⁴ (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2a).

f. Paciente con ERGE y hernia hiatal (> 2cm) en las que el tratamiento médico fracasa.

g. Paciente con síntomas severos de ERGE con dependencia de dosis elevadas y ascenso de IBP. (votación: 70% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 2c).

h. En pacientes con obesidad mórbida con indicación quirúrgica para ERGE, se sugiere como tratamiento quirúrgico definitivo cirugía bariátrica (By pass gástrico)⁹⁵ (Grado de recomendación A, Evidencia 1a).

2. Procedimientos Endoscópicos en ERGE

La medicina basada en evidencia sugiere que tanto la respuesta clínica como las complicaciones que se presentan en los procedimientos endoluminales terapéuticos para ERGE (Endocin[®], Plicator[®], Biopolimeros, Stretta[®], Esophyxtif[®] y otros) no aportan datos que nos permitan recomendarlos y su indicación debe estar restringida para ser realizados por médicos entrenados y centros especializados o como parte de ensayos controlados.

Se esperará hasta la aparición de nuevas técnicas endoscópicas terapéuticas o perfeccionamiento de las existentes⁹⁵. (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 3a).

3. Procedimientos Quirúrgicos en ERGE

a. Cirugía Abierta vs Cirugía laparoscópica

Basado en las evidencias disponibles, la funduplicatura laparoscópica debe ser preferida sobre la técnica abierta. La funduplicatura laparoscópica está asociada a una menor estadía hospitalaria y a un reintegro precoz a las actividades cotidianas del paciente, igualmente a un menor número de complicaciones postoperatorias inmediatas, sin embargo no hay diferencias significativas a largo plazo en términos de la mejoría de los síntomas de la ERGE, nuevamente uso de IBP, calidad de vida y control objetivo del reflujo⁹⁵. (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 3a).

b. Funduplicatura Parcial vs Total.

La funduplicatura parcial está asociada a menos disfagia postoperatoria y menor número de reintervenciones. Sin embargo, la satisfacción para el paciente y el control de los sín-

tomas de ERGE es similar comparado con la funduplicatura total⁹⁵ (votación: 100% de acuerdo, Grado de recomendación B, Evidencia 3a).

Existen controversias en cuanto a la técnica de la funduplicatura, sea total o parcial, debido a escasos trabajos de seguimiento a largo plazo; sin embargo la funduplicatura total es la técnica más utilizada por los cirujanos⁹⁵. (Acuerdo 100%, Grado de recomendación B, Evidencia 3a).

La revisión sistemática de la literatura indica que la cirugía robótica es una alternativa factible y segura al tratamiento quirúrgico de la ERGE. Sin embargo, ya que carece de ventajas obvias con respecto al tiempo operatorio o estancia hospitalaria, tiene sus limitaciones para su aplicación en la ERGE⁹⁶. (Grado de recomendación A, Evidencia 1a).

Tabla 1 Grado de recomendación y niveles de evidencia			
Grado de recomendación	Nivel de evidencia		Tipos de estudio
A	1	1a	Revisión Sistemática de ECA de buena calidad metodológica y con homogeneidad
		1b	ECA individuales con intervalos de confianza estrechos
		1c	Estudios no controlados (hallazgos dramáticos)
B	2	2a	Revisión sistemática de estudios de cohorte (con homogeneidad)
		2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ECA de baja calidad, ej. < 80% de seguimiento)
		2c	Estudios de cohorte no controlados/ estudios ecológicos
		3a	Revisión sistemática de estudios de control de casos (con homogeneidad)
		3b	Estudios de control de casos individuales
C	4		Series de casos/estudios de cohorte o de control de casos de mala calidad
D	5		Opinión de expertos sin una evaluación crítica explícita o basada en fisiología;
			Investigación de laboratorio o de los "primeros principios"

ECA, Ensayo Clínico Aleatorio.

Referencias

- Cohen H., Prado J, Moraes-Filho J, Cafferata M, et al. Consenso Latinoamericano basado en la evidencia sobre la enfermedad de reflujo gastroesofágico. *European Journal of Gastroenterology & hepatology* 2006; 18: 349-368.
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:390-401.
- Vakil N., et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal Reflux Disease: a Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-1920.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-8.
- Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson LG, Molstad S, Akerlind I, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2003; 53:378-82.
- Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367:2086-100.
- Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006; 332: 88-93.
- British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett' columnar-lined oesophagus. A Report of the Working Party of the British Society of Gastroenterology, Noviembre de 2005.
- Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-158.
- Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing

incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005; 54:1062-6.

- Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162:1050-61.
- Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2005; 162:454-60.
- Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54 Suppl 1:1-5.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An en behalf of the Genval Working Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval workshop report. *Gut* 1999; 44(suppl 2): S1-S16.
- Hay D. *The Little Black Book of Gastroenterology*. Series Editor. Daniel K. Onion. Third edition, Ed Jones & Bartlett Learning. 2011.
- Moraes-Filho JP. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:23-26.
- Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastroesophageal reflux in Argentina; a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:331-342.
- Faria E, Rossiter G, Garcia M, et al. Enfermedad de reflujo gastroesofágico en la población general venezolana (datos preliminares) *Rev Gastroenterol Perú* 2001; 21: S: 10. Resúmenes de comunicaciones libres XXVII Congreso Panamericano de Enfermedades Digestivas Lima-Perú 2001.
- Veitia, G, Ruiz, N, Armas, V et al. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población adulta venezolana. *Gen, sep. 2009, vol.63, no.3, p.170-173. ISSN 0016-3503.*
- Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619-28.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-5.
- Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1430-6.
- Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:719-32.
- Castell D, Murray J, Tutuian R, Orlando R, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 9): 14-25.
- Kahrilas P. Pathophysiology of reflux esophagitis. *Up To Date*, December 2004.
- Dent J, Holloway R, Toouli J, Dodds W. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal. *Gut* 1988; 29: 1020-8.
- Kahrilas P, Shi G, Manka M, Joehl R. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118: 688-95.
- Ioan S, Kahrilas P. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991;100: 596-605.
- Orlando R. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (Supp 8):S48-52.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-7.
- Ontario Guidelines for Peptic Ulcer Disease and Gastroesophageal Reflux. Primera edición, año 2000. <http://www.thecem.net/Downloads/gerd.pdf>. Revisado en diciembre 2006.
- Bigard MA, Pelletier AL. [Esophageal complications of non steroid antiinflammatory drugs]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:C58-61.
- Hiltz SW, Edgar Black E, Modlin IM, Lane G, Johnson SP, Schoenfeld PS, John Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2008;135:1383-139.
- González JC. Índice de correlación de severidad de los síntomas de la enfermedad de reflujo gastroesofágico para el diagnóstico clínico de esofagitis. *Revista de la Facultad de Medicina* 2005; Volumen 28-Número 2: (169-176).
- Poleo José Ramón. La enfermedad de reflujo gastroesofágico. Su prevalencia en dos muestras de población venezolana con referencia a la presencia de alteraciones endoscópicas y al valor de la biopsia esofágica en el diagnóstico de esta condición. *GEN* 2010; Volumen 64, Número 3: (190-199).
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.
- Richter JE. Cost-effectiveness of testing for gastroesophageal reflux disease: what do patients, physicians, and health insurers want? *Am J Med* 1999; 107:288-289.
- Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *Am J Roentgenol* 1994; 162:621-626.
- Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med* March 18,

- 1999; 340:825 – 831.
40. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Dec;24(6):759-64.
 41. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hong M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172-80.
 42. Sharma P. Magnification endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2005 Mar; 61(3):435-43. Review.
 43. González JC, Ruiz Maria E, Martínez Yoleth. Comparación de la endoscopia de alta resolución con magnificación y vice y la endoscopia de alta resolución en el diagnóstico de enfermedad de reflujo erosiva. *Revista de la facultad de medicina* 2009;V 32, n1.
 44. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ et al Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophago gastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000; 45:217–224.
 45. Dent J Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Cii Gastroenterol Hepatol* 2007 5:4–16.
 46. Narayani RI, Burton MP, Young GS Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. *Dis Esophagus* 2003;16:187–192.
 47. Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1946;15:308-17.
 48. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1969;56:9-12.
 49. De Meester TR, Wang CJ, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsichs P, y col. Technique, indications, and clinical use of 24 hour oesophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656–670.
 50. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Dendorfer A, Pace F, Muller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93:85–90.
 51. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987; 102:575–580.
 52. Vitale GC, Sadek S, Tulley FM, Rimmer AR, Hunter BE, Phelan J, Cuschieri A. Computerized 24-hour esophageal pH monitoring: a new ambulatory technique using radiotelemetry. *J Lab Clin Med* 1985; 105:686–693.
 53. Weiser HF. Measuring gastroesophageal reflux. Quantification using solid state long-term pH measurement [in German]. *Fortschr Med* 1987; 105:89–90.
 54. Jorgensen F, Elsborg L, Hesse B. The diagnostic value of computerized short-term oesophageal pH-monitoring in suspected gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1998; 23:363–368.
 55. Bollschweiler E, Feussner H, Holscher AH, Siewert JR. pH Monitoring: the gold standard in detection of gastro-intestinal reflux disease? *Dysphagia* 1993; 8:118–121.
 56. Silny J. Intraluminal multiple electrical impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil*. 1991;3:151-62.
 57. Vela MF, Srinivasan R, Katz PO, Castell DO. Esophageal function in normal subjects and patients with scleroderma and ineffective esophageal motility assessed through multichannel intraluminal impedance (MII). *Am J Gastroenterol*. 2000;95:A2705.
 58. Richter JE. Cost-effectiveness of testing for gastroesophageal reflux disease: what do patients, physicians, and health insurers want? *Am J Med* 1999; 107:288–289.
 59. Johansson KE, Boeryd B, Fransson SG, Tibbling L. Oesophageal reflux tests, manometry, endoscopy, biopsy, and radiology in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:399–406.
 60. Klausner AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Esophageal 24-h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1463–1467.
 61. Utilidad clínica de las pruebas de funcionalismo esofágico en adultos con enfermedad de reflujo gastroesofágico y trastornos motores de esófago. Louis C, Leamus A, Jankovic V, Balza T, Bonilla Y. *GEN* 2002; 56 (4): 231-8.
 62. Koufman JA, Belafsky BC, Bach KK, Daniel E, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112:1606-9.
 63. Koufman JA. The Otolaryngologist manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(suppl 53):1-78.
 64. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103:100S-105S.
 65. Pontes P, De Biase NG, Gadelha MEC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: treatment and prognosis. *Laryngoscope* 1999; 109:289-294.
 66. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:385-388.
 67. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-1317.
 68. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J voice* 2002; 16:274-277.
 69. Assimakopoulos D, Patrikakos G. The Role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2002; 23:351-357.
 70. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer* 2003; 97:1010-1014.
 71. Pontes P, Tiago R. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2006; 14:138-142.
 72. Pontes P, Tiago R, Costa H. Avaliação da síndrome do refluxo laringofaríngeo: Estudo do limiar sensorial laringeo. *Acta ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia* 2007; Vol. 25, 2:11-18.
 73. Koufman JA, Amin MR. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders. En: *Diagnosis and treatment of voice disorders*. Segunda Edición. Estados Unidos de Norteamérica. Thomson Delmar Learning; 2003; 381-392.
 74. Cecilia Castillo, Roque Saenz, Herrera Pablo, Valiati Loana, Loehnert Rodolfo Endoscopic Treatment of Anastomotic Strictures Following Resection of Esophageal Reflux Disease (GERD), Hiatus Hernia (HH) and Antireflux Surgery Patients. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61(5):338-42.
 75. Ashley Faulx, William Grady, Charis Eng, Margaret Kinnard, Gary Falk, Amitabh Chak. The Prevalence of GERD in Patients with Esophageal Adenocarcinoma (EAC) and Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma (EGJAC) *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61(5):338-42.
 76. Marc F. Catalano, Vivek Kaul, Jonathan Pezanoski, Nalini Guda, Joseph E. Geenen. Endoscopic Treatment of Anastomotic Strictures Following Resection of Esophageal Carcinoma *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65(5):139-45.
 77. DeVault K, Castell D. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
 78. Graham DY, Patterson DJ. Double-Blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:559-63.
 79. Farup PG, Weberg R, Berstad A, Wetterhus S, Dahlberg O, Dybdahl J, et al. Low-dose antacids versus 400mg cimetidine twice daily for reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:315-20.
 80. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003245.
 81. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonist or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-312.
 82. Thalley N, Armstrong D, Junghard O, Wiklund I. predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:371-6.
 83. Sharma V, Leontiadis G, Howden C. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:227-31.
 84. Caro J, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastro-oesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine and placebo: evidence from randomized controlled trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.
 85. Pace F, Annesse V, Prada A, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomized, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20mg in the acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis* 2005;37:741-50.
 86. Edwards S, Lind T, Lundell. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1729-36.
 87. Klok R, Postma M, vanHout B, Bouwers J. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1237-45.
 88. Edwards S, Lind T, Lundell. Systematic review of proton pump inhibitors (PPIs) for the the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with others PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:743.
 89. Gralnek I, Dulai G, Fennerty M, Spiegel B. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452-8.
 90. DeVault K, Castell D. American college of Gastroenterology updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
 91. Metz D, Inadomi J, Howden C, Veldhuyzen van Zanten S, Bytzer P. On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1-12.
 92. Ford C. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005;294:1534-40.
 93. Qadeer M, Phillips C, Lopez A, Steward D, Noordzij J, WoJ, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646-56.
 94. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391 AGA INSTITUTE. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease.
 95. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice/Clinical Guidelines published on:02/2010 by the society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons(SAGES).
 96. Mij, Kang Y, Chen Y, Wang B Wang Z. *Surg Endos* 2010; 2488:1803-14.