



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Impacto de la elevación de la cabecera de la cama en los síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio aleatorizado simple-ciego Fase II**

**Daniel Mauricio Gallego Ospina**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
Año 2018



# **Impacto de la elevación de la cabecera de la cama en los síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio aleatorizado simple-ciego Fase II**

**Daniel Mauricio Gallego Ospina**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Medicina Interna**

Director:

William Alberto Otero Regino, MD, MSc, internista gastroenterólogo

Co-autor:

Iván Mauricio Villamil Morales médico internista

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

Año 2018

*A mi madre, padre y mi familia por su amor, cariño e incondicional apoyo, durante este proceso de aprendizaje.*

*A la Universidad Nacional de Colombia por ser facilitadora de mi crecimiento profesional y motivadora de mi curiosidad científica.*

## **Agradecimientos**

Agradezco a la Clínica Fundadores de Bogotá por facilitar el reclutamiento de los pacientes participantes del estudio. Al doctor William Alberto Otero Regino médico internista gastroenterólogo, al doctor Iván Mauricio Villamil Morales médico internista, quienes con sus conocimientos y experiencia me guiaron y acompañaron en todo el proceso investigativo.

A todos los miembros de la Unidad de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Enfermedades del Hígado de la Clínica Fundadores, especialmente al doctor Martín Gómez Zuleta, internista gastroenterólogo quien ha obrado como par evaluador del presente trabajo de grado.

Agradezco a mi familia, especialmente a mi madre y mi sobrina, por su amor, cariño, y comprensión constante con mi formación profesional. Por todas las enseñanzas que me han permitido crecer como persona.



## Resumen

**Antecedentes:** El impacto clínico de la elevación de la cabecera de la cama en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aún es incierto, debido a falta de consistencia y limitaciones metodológicas en los diferentes estudios.

**Objetivo:** Determinar la efectividad de la elevación de la cabecera de la cama en el tratamiento de los síntomas de reflujo y el impacto de la intervención en la calidad de vida de pacientes con reflujo gastroesofágico nocturno sintomático.

**Metodología:** Ensayo clínico controlado aleatorizado unicéntrico simple-ciego cruzado 2x2, en una muestra de 65 pacientes con diagnóstico de ERGE asistentes a la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores de la Clínica Fundadores en Bogotá. Los individuos fueron asignados aleatoriamente al uso de elevación de la cabecera de la cama mediante el uso de bloques estándar de 20 cm de altura durante 6 semanas, un periodo de lavado de 2 semanas, y luego dormir sin elevación de la cabecera de la cama durante un periodo de 6 semanas, o la secuencia inversa. El desenlace primario fue la disminución en los síntomas de reflujo gastroesofágico (RDQ) y los desenlaces secundarios incluyen el impacto en la calidad de vida (SF-36), preferencia del paciente y efectos adversos de la intervención no farmacológica.

**Resultados:** Se evaluaron 1147 pacientes en el período comprendido entre el 13 de abril de 2016 hasta 18 de julio de 2017. Como resultado 65 pacientes fueron aleatorizados en el ensayo, (n= 33) en el grupo 1, (n= 32) en el grupo 2. Cuarenta y uno (63%) de 65 pacientes con edad promedio  $55 \pm 10,6$  años completaron el estudio. En el análisis estadístico se encontró una disminución estadísticamente significativa en los síntomas de reflujo ( $p= 0,0002$ , IC 95% -2,033 a -0,6225). No se encontró efecto en la calidad de vida ( $p= 0.19$  IC 95% -16,67 a 5,11). Se presentaron eventos adversos en 29 de 65 pacientes sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Palabras clave:** (Enfermedad por reflujo gastroesofágico, elevación de la cabecera de la cama, medidas posturales, síntomas nocturnos, calidad de vida).

## Abstract

**Background:** Clinical impact of head of bed elevation in patients with gastroesophageal reflux disease remains unknown due to inconsistent results and methodological limitations among different clinical trials.

**Study objective:** To assess the effectiveness of head of bed elevation for treatment of patients with gastroesophageal reflux disease and nocturnal symptoms, and to determine the impact of this intervention in quality of life of these patients.

**Methods:** Randomized single-blind single-centre controlled clinical trial with a 2x2 cross-over design in a sample of 65 patients attending to the outpatient gastroenterology unit at Clínica Fundadores in Bogotá city. Individuals were randomly assigned to the use of head of bed elevation by using standard blocks of 20 cm height for 6 weeks, a washout period of 2 weeks, and then sleep without raising of head of bed elevation during a period of 6 weeks, or the reverse sequence. Primary outcome was a significant symptom change (RDQ questionnaire). Secondary outcomes include impact on quality of life according to Short Form 36 (SF-36) validated questionnaire, patient preference and adverse events of non-pharmacological intervention.

**Results:** A total of 1147 patients were evaluated in the period between April 13, 2016 and July 18, 2017. As a result, 65 patients were randomized in the trial, (n = 33) in group 1, (n = 32) in group 2. Forty-one (63%) of 65 patients with an average age of 55 + 10.6 years. the study. In the statistical analysis, a statistically significant decrease in the symptoms of gastroesophageal reflux was found (p = 0.0002, IC 95% -2.033 to -0.6225). No effect on the quality of life was found (p = 0.19 IC 95% -16.67 to 5.11). Adverse events occur in 29 of 65 patients without statistically significant differences between the two groups.

**Keywords:** (Gastroesophageal reflux disease, head of bed elevation, lifestyle measures, nocturnal symptoms, quality of life).







# Contenido

	Pág.
<b>Resumen.....</b>	<b>VII</b>
<b>Lista de figuras .....</b>	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Metodología.....</b>	<b>3</b>
1.1 Hipótesis .....	3
1.2 Objetivos .....	3
1.2.1 Objetivo general .....	3
1.2.2 Objetivos específicos.....	3
1.3 Tipo de estudio y diseño general.....	3
1.3.1 Reclutamiento de pacientes:.....	5
1.4 Tamaño de la muestra.....	5
1.5 Criterios de inclusión .....	7
1.6 Criterios de exclusión .....	8
1.7 Diseño y elaboración de los prismas de madera .....	8
1.8 Aleatorización.....	10
1.9 Ocultamiento de la asignación.....	10
1.10 Intervención cruzada .....	11
1.11 Cegamiento.....	11
1.12 Seguimiento .....	12
1.13 Desenlaces .....	13
1.13.1 Desenlace primario.....	13
1.13.2 Desenlaces secundarios.....	13
1.14 Plan de análisis estadístico .....	14
1.15 Descripción de las variables.....	14
<b>2. Consideraciones éticas y legales .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Aspectos administrativos .....</b>	<b>17</b>
3.1 Equipo de trabajo .....	17
3.2 Financiación .....	18
3.3 Resultados esperados e impacto .....	19
3.3.1 Resultados directos .....	19
3.3.2 Resultados indirectos .....	19
3.3.3 Impacto social y en educación.....	20
3.4 Difusión y utilización de resultados.....	20

<b>4. Resultados</b> .....	<b>23</b>
4.1 Estadística descriptiva .....	23
4.2 Desenlace primario .....	26
4.3 Desenlaces secundarios .....	29
4.3.1 Calidad de vida .....	29
4.3.2 Preferencia.....	31
4.3.3 Seguridad.....	31
4.3.4 Seguimiento .....	32
<b>5. Discusión</b> .....	<b>35</b>
<b>6. Conclusiones y recomendaciones</b> .....	<b>38</b>
6.1 Conclusiones .....	38
6.2 Limitaciones.....	39
6.3 Recomendaciones .....	39
<b>Anexo A: Formato estandarizado de llamada</b> .....	<b>41</b>
<b>Anexo A: Formato estandarizado de llamada (continuación)</b> .....	<b>42</b>
<b>Anexo B: Indicaciones al paciente</b> .....	<b>43</b>
<b>Anexo C: Variables de estudio</b> .....	<b>45</b>
<b>Anexo D: Consentimiento informado</b> .....	<b>47</b>
<b>Anexo E: Pruebas de normalidad</b> .....	<b>49</b>
<b>Anexo F: Análisis de subgrupos</b> .....	<b>51</b>
<b>Anexo G: Formatos de captura de información</b> .....	<b>55</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>65</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Etapas del presente ensayo clínico aleatorizado. ....	4
<b>Figura 2:</b> Esquema del diseño general del estudio.....	5
<b>Figura 3:</b> Matrices para el cálculo de la muestra según las referencias 20 y 26.....	6
<b>Figura 4:</b> Distribución de la altura media de los prismas de madera y exclusión de valores extremos.....	9
<b>Figura 5:</b> Representación de la ECCA e inclinaciones esperadas.....	11
<b>Figura 6:</b> Esquema del seguimiento de los participantes. ....	13
<b>Figura 7:</b> Flujograma de participantes del estudio.....	24
<b>Figura 8:</b> Desenlace primario.....	27
<b>Figura 9:</b> Desenlace por períodos.....	27
<b>Figura 10:</b> Calidad de vida .....	29
<b>Figura 11:</b> Calidad de vida por periodos.....	30
<b>Figura 12:</b> Muestra de la medición fotográfica de adherencia a la ECCA. ....	33

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Resumen de los ensayos clínicos acerca de la ECCA en ERGE publicados hasta la fecha .....	2
<b>Tabla 2:</b> Resultado del cálculo del tamaño de muestra con G*Power 3.1.9.2 <sup>27</sup> .....	7
<b>Tabla 3:</b> Descripción presupuestal del proyecto.....	19
<b>Tabla 4:</b> Características basales de los pacientes reclutados .....	25
<b>Tabla 5:</b> Cambios en los dominios de la calidad de vida.....	30
<b>Tabla 6:</b> Frecuencia eventos adversos .....	32

# Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición clínica que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa complicaciones o síntomas molestos para el paciente<sup>1</sup>. La ERGE se diagnostica en un 4% de las consultas médicas de atención primaria<sup>2</sup> y en Latinoamérica alcanza una prevalencia del 12-31%<sup>3</sup>. Los síntomas nocturnos, que han sido encontrados en un 74% de los pacientes con ERGE, son causa de deterioro significativo en la calidad de vida, comparada tanto con la de pacientes con ERGE y síntomas diurnos, como con la medida en población general<sup>4</sup>. La interferencia en el sueño debida a pirosis retroesternal nocturna se ha encontrado asociada a baja productividad laboral<sup>5</sup>, aun en pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones<sup>6</sup>. Debido a varios factores fisiológicos como ausencia de percepción consciente de síntomas, menor salivación y menor frecuencia de degluciones nocturnas<sup>7</sup>, una duración significativamente mayor de la exposición al ácido durante la noche ha sido asociada al desarrollo de complicaciones como la esofagitis<sup>8, 9</sup>, mayores síntomas extra-esofágicos<sup>10</sup> y otras enfermedades como el asma<sup>11</sup>.

La elevación de la cabecera de la cama (ECCA) como medida antirreflujo no farmacológica y de bajo costo para el RGE nocturno, actualmente es una recomendación de fuerza moderada con bajo nivel de evidencia<sup>12-15</sup>. El impacto clínico de esta medida en pacientes con reflujo nocturno aún es incierto debido a falta de consistencia y limitaciones metodológicas en los diferentes estudios clínicos, la mayoría de los cuales fueron realizados antes de la introducción de los inhibidores de bomba de protones (IBP) en la práctica médica. Evidencia de algunos estudios no aleatorizados sugiere que la ECCA podría disminuir el tiempo de exposición ácida en el esófago y podría reducir los síntomas de ERGE<sup>16-18</sup>; sin embargo, otro estudio no encontró diferencias significativas en estos desenlaces<sup>19</sup>. Por otra parte, los ensayos clínicos controlados aleatorizados actualmente publicados muestran resultados inconsistentes. Un estudio realizado en la era previa al uso clínico de los IBP, reveló que la ECCA produce mejoría clínica y

endoscópica en pacientes con ERGE y esofagitis grado C-D<sup>20</sup>. En contraste, otro ensayo clínico, de carácter multicéntrico no encontró diferencia en el score de síntomas o uso de antiácidos entre los grupos sometidos a la ECCA y los grupos no tratados con esta medida no farmacológica<sup>21</sup>. Los estudios citados tienen limitaciones metodológicas y heterogeneidad en la medición de desenlaces, lo cual hace difícil la realización de un adecuado metaanálisis cuantitativo<sup>22, 23</sup>. No se encontraron estudios publicados diseñados para medir el impacto de la ECCA en desenlaces como calidad de vida o productividad laboral. En la tabla 1 se resume la evidencia publicada actualmente.

**Tabla 1:** Resumen de los ensayos clínicos acerca de la ECCA en ERGE publicados hasta la fecha

Estudio [Población]	Puntaje de Jadad	Seguimiento	n	Desenlace	Limitación	Referencia
Stanciu C, 1977 [ERGE]	1	15 horas	63	Disminuye tiempo de exposición ácida, mejoría clínica	No aleatorizado Corto seguimiento	16
Johnson L, 1981 [ERGE]	0	ND	55	Disminuye tiempo de exposición ácida	No aleatorizado No medición de síntomas	17
Harvey R, 1987 [Esofagitis C/D]	3	6 semanas	71	Mejoría clínica y endoscópica	Era pre-omeprazol	20
Hamilton J, 1988 [Esofagitis]	3	3 días	15	No mejoría clínica ni tiempo de exposición ácida	Bajo poder Corto seguimiento	19
Pollmann H, 1996 [ERGE]	ND	2 semanas	ND	No mejoría clínica	No texto completo Abstract no estructurado	21
Khan BA, 2012 [ERGE nocturno]	1	1 semana	20	Disminuye tiempo de exposición ácida, mejoría clínica	No aleatorizado Entorno intrahospitalario	18

ND: No disponible



# **1. Metodología**

## **1.1 Hipótesis**

La elevación de la cabecera de la cama es útil para el tratamiento de síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico nocturno sintomático y tiene impacto favorable en la calidad de vida de estos pacientes.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo general**

Determinar la efectividad de la elevación de la cabecera de la cama en el tratamiento de los síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico nocturno sintomático y el impacto de dicha intervención en la calidad de vida de estos pacientes.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Identificar, reclutar y aleatorizar los pacientes con ocultamiento de la asignación
- Comparar la severidad de los síntomas y calidad de vida entre quienes recibieron o no la intervención no farmacológica, tanto en el primer período como en el segundo período del estudio.
- Evaluar la adherencia terapéutica periódicamente mediante llamada telefónica y documentación fotográfica del cumplimiento con la intervención.

## **1.3 Tipo de estudio y diseño general**

Ensayo clínico controlado aleatorizado unicéntrico simple-ciego cruzado 2x2, en una muestra de pacientes asistentes a la consulta externa en la Unidad de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Enfermedades del Hígado de la Clínica Fundadores en la ciudad de Bogotá, que cumplan con los criterios de inclusión. Los individuos fueron asignados

aleatoriamente al uso de elevación de la cabecera de la cama mediante el uso de bloques estándar de 20 cm de altura durante 6 semanas, un periodo de lavado de 2 semanas, y luego dormir sin elevación de la cabecera de la cama durante un periodo de 6 semanas, o la secuencia inversa. Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico estándar con inhibidor de bomba de protones y/o alginato de sodio de acuerdo al juicio clínico del especialista tratante y los investigadores permanecieron cegados para la intervención no farmacológica en estudio. El desenlace primario fue la disminución en los síntomas de acuerdo con el cuestionario validado RDQ y los desenlaces secundarios incluyen el impacto en la calidad de vida medido con el cuestionario validado SF-36, preferencia del paciente y efectos adversos de la intervención no farmacológica.

La investigación se llevó a cabo durante 34 meses y se dividió en cuatro etapas sucesivas:

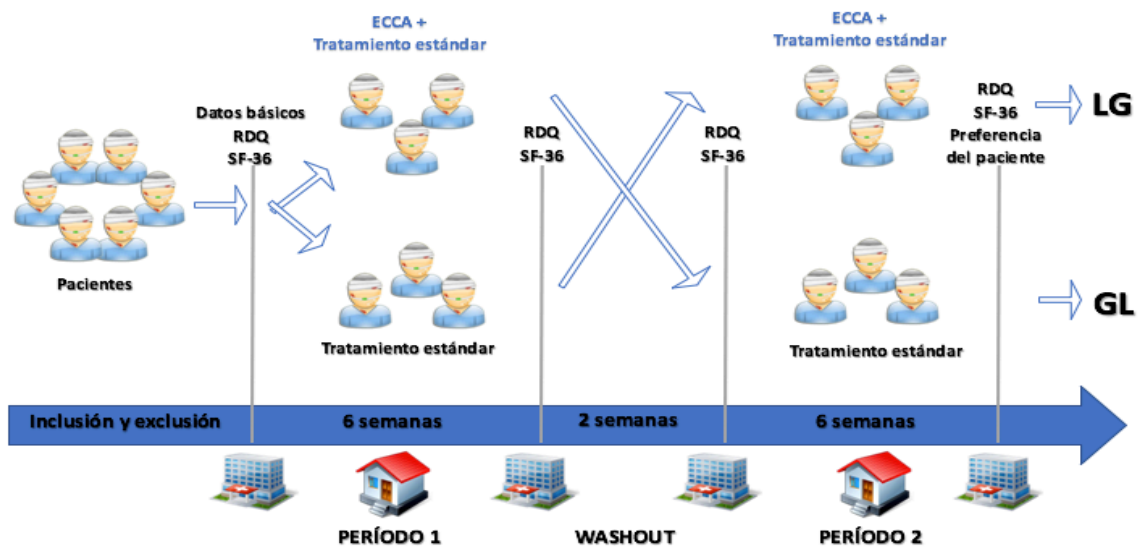
- **Etapa I:** 11 meses durante los cuales se cumplió en su mayoría requisitos administrativos.
- **Etapa II:** 19 meses para los objetivos específicos número 1 y 3.
- **Etapa III:** 2 meses para el objetivo específico 2 y discusión de los datos obtenidos.
- **Etapa IV:** 2 meses para la divulgación de resultados.

En la figura 1 se esquematizan las diferentes etapas con las actividades que las componen. En la figura 2 se muestra esquemáticamente el diseño general del estudio.

**Figura 1:** Etapas del presente ensayo clínico aleatorizado.



**Figura 2:** Esquema del diseño general del estudio.



RDQ: *Reflux Disease Questionnaire*; SF-36: *Short-Form 36*; ECCA: Elevación de la cabecera de la cama.

### 1.3.1 Reclutamiento de pacientes:

A causa de una baja tasa de reclutamiento, durante el ensayo clínico se implementó un sistema de búsqueda activa de participantes mediante llamada telefónica, utilizando una base de datos de todas las endoscopias digestivas altas realizadas en la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores en el período comprendido entre los años 2013 a 2017. Los participantes fueron preseleccionados con base en el hallazgo endoscópico de esofagitis erosiva de cualquier grado en la endoscopia, el cual es uno de los criterios de inclusión del presente estudio. Para minimizar el sesgo de selección 2 entrevistadores efectuaron las llamadas en orden consecutivo cronológico a todos los pacientes de la base de datos sin excepción y se utilizó en todos los casos el mismo formato estandarizado de llamada telefónica que puede ser consultado en el **Anexo A**.

## 1.4 Tamaño de la muestra

La hipótesis nula ( $H_0$ ) y la hipótesis alternativa unidireccional ( $H_1$ ), del presente estudio se presentan a continuación:

$$H_0: RDQ_{ECCA} = RDQ_{NoECCA}$$

$$H_1: RDQ_{ECCA} < RDQ_{NoECCA}$$

$$H_0: SF-36_{ECCA} = SF-36_{NoECCA}$$

$$H_1: SF-36_{ECCA} > SF-36_{NoECCA}$$

El tamaño de la muestra se estimó basado en la hipótesis de que la ECCA produciría una diferencia de al menos un 10% en los puntajes del cuestionario RDQ y SF-36. Se calculó un tamaño del efecto (d de Cohen) de 0,49 teniendo en cuenta una media y desviación estándar del RDQ de 3,3±1,0 previamente encontrada en población española con ERGE<sup>24</sup> y una media y desviación estándar del SF-36 de 56,9±20,3 reportada en población italiana tratada médicamente con IBP<sup>25</sup>. La elección de la mínima diferencia importante fue basada en el supuesto de que cualquier diferencia menor al 10% no tendría relevancia clínica. Con base en estos datos, aproximadamente 14 pacientes por grupo proveen un poder mayor al 80% para detectar la mínima diferencia importante mayor o igual a 0,6 puntos en el RDQ (rango: 1 a 6) y 10 puntos del SF-36 (rango: 0 a 100) al usar el estadístico pareado t de Student, como se describe en el plan de análisis estadístico. Dado que se planeó realizar un análisis complementario del presente estudio crossover mediante la prueba de McNemar, se recalculó el tamaño del efecto basado en los resultados de un ensayo clínico previo<sup>20</sup> según el cual el 58,5% y el 28,6% de los pacientes tratados con placebo en la era pre-omeprazol, mejoraron los síntomas de ERGE con una elevación de 20cm y sin la ECCA, respectivamente. Con base en lo anterior, y manteniendo un poder estadístico del 80%, se ajustó el tamaño de la muestra requerido a un total de 34 pacientes. En la figura 3 se muestran las matrices para el cálculo de la muestra con base en el estudio citado y siguiendo procedimientos estadísticos aceptados internacionalmente<sup>26</sup>. Igualmente, en la tabla 2 se presenta el resultado del cálculo de la muestra con el software G\*Power 3.1.9.2(Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania)<sup>27</sup>. Finalmente, el tamaño calculado de la muestra se incrementó en un 20% para evitar que una eventual pérdida de seguimiento afectara el poder del estudio, de tal manera que el tamaño final calculado de la muestra fue de 42 pacientes, 21 pacientes por grupo.

**Figura 3:** Matrices para el cálculo de la muestra según las referencias 20 y 26

Respuesta al tratamiento A	Respuesta al tratamiento B		
	No	Sí	Total
No	r	s	r+s
Sí	t	u	t+u
Total	r+t	s+t	N parejas

$$\text{Parejas discordantes} = \frac{s + t}{N \text{ parejas}} = 53,8\% \text{OR} = \frac{s}{t} = 3,57$$

Respuesta a ECCA	Respuesta a No ECCA		
	No	Sí	Total
No	29,4%	11,8%	41,2%
Sí	42%	16,8%	58,8%
Total	71,4%	28,6%	100%

**Tabla 2:** Resultado del cálculo del tamaño de muestra con G\*Power 3.1.9.2<sup>27</sup>

<b>Prueba t</b>	Diferencia entre dos medias dependientes (parejas enlazadas)	
<b>Análisis</b>	Cálculo a priori del tamaño de muestra requerido	
<b>Input</b>	Colas	Una
	Tamaño del efecto d	0,4926108
<b>Output</b>	$\alpha$	0,05
	$1 - \beta$	0,8
	Parámetro de no centralidad	2,5596808
	t crítica	1,7056179
	Grados de libertad	26
	Tamaño total de muestra	27
	Poder real	0,8015888
<b>McNemar</b>	Comparación de grupos pareados para desenlace binario	
<b>Análisis</b>	Cálculo a priori del tamaño de muestra requerido	
<b>Input</b>	Colas	Una
	Odds ratio	3,571
	$\alpha$	0,05
	$1 - \beta$	0,8
<b>Output</b>	Proporción parejas discordantes	0,53782
	N crítica inferior	13,0000000
	N crítica superior	13,0000000
	Tamaño total de muestra	34
	Poder real	0,8169370
	$\alpha$ real	0,0481262
	Proporción p12	0,4201608
Proporción p21	0,1176592	

## 1.5 Criterios de inclusión

Pacientes con ERGE que cumplan con todas las siguientes características:

- Diagnóstico de ERGE basado en la definición de Montreal (Erosiones esofágicas y síntomas típicos como pirosis y/o regurgitación con una frecuencia  $\geq 2$  veces/semana).
- Pirosis retroesternal con duración  $\geq 3$  meses.
- Pirosis y/o regurgitación con una frecuencia  $\geq 3$  noches/semana.
- Alteración del sueño asociada a ERGE (insomnio de conciliación, insomnio de despertar, pobre calidad de sueño) con una frecuencia  $\geq 3$  noches/semana y con duración  $\geq 1$  mes.

## 1.6 Criterios de exclusión

Pacientes con al menos una de las siguientes características:

- Síntomas típicos y endoscopia negativa para erosiones (NERD: *Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease*).
- Úlcera péptica.
- Cirugía gastrointestinal alta excepto colecistectomía.
- Mujeres lactando o en estado de embarazo.
- Individuos menores de 18 años
- Trabajadores nocturnos (12 am a 6 am).
- Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Paciente con requerimiento de oxígeno nocturno
- Ortopnea
- Síndrome de piernas inquietas.
- Consumo de más de 3 tazas (585 cc) de café por día
- Pacientes que planeaban viajar a más de 3 zonas horarias durante el estudio.
- Pacientes quienes hayan iniciado recientemente (< 3 meses) fármacos para el sueño tales como ansiolíticos, antihistamínicos o benzodiazepinas
- Pacientes con uso crónico de fármacos para el sueño tales como ansiolíticos, antihistamínicos o benzodiazepinas, en quienes se planea su suspensión de dicha medicación o incremento de la dosis durante el período de estudio.

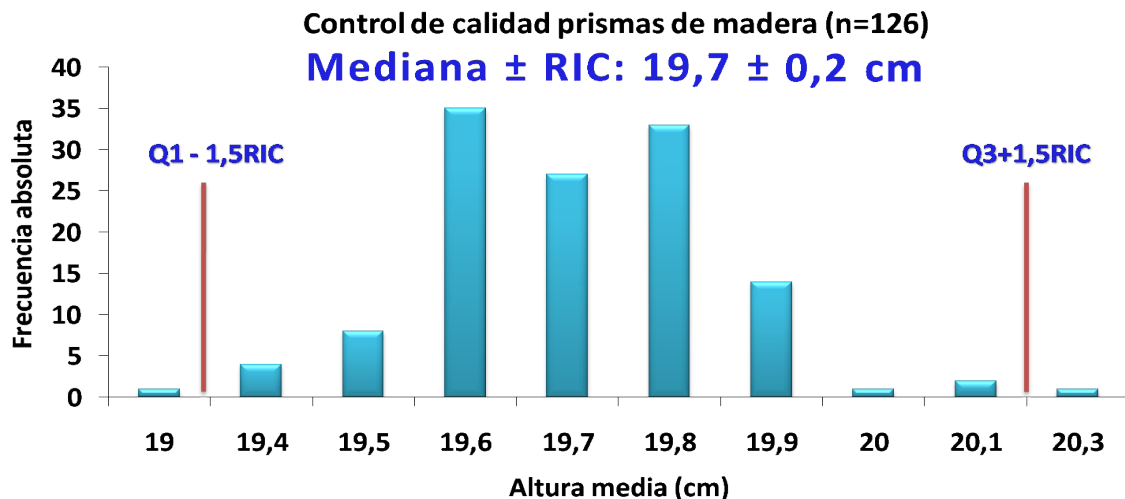
## 1.7 Diseño y elaboración de los prismas de madera

Se elaboraron 124 prismas de madera seca de pino con medidas 20x18x18 cm a partir de 9 polines de 300x20x20 cm en la planta de Aserrío San Ignacio Ltda. Ubicada en Soacha, Cundinamarca. Por tratarse de un proceso industrial de corte con motosierra y cepillado de madera, se efectuó un control de calidad que consistió en la verificación de la estabilidad de cada prisma de madera al apoyarlo sobre el suelo y se procedió a la medición y registro de la altura media de cada prisma en milímetros. Los productos que se mostraron inestables o cuyas alturas medias excedieron el percentil 75 + 1,5 veces el

rango intercuartil, o fueron inferiores al percentil 25 – 1,5 veces el rango intercuartil, se descartaron del estudio. Luego de la exclusión de los prismas inestables o con alturas atípicas, se hicieron n grupos de parejas de prismas de madera de acuerdo con su altura media en milímetros y se le otorgó a cada grupo un número aleatorio generado por computadora. Posteriormente, se emparejaron secuencialmente números aleatorios de los grupos de prismas con números de consecutivo de pacientes aleatorizados al grupo de la intervención, de modo tal que cada consecutivo de paciente quedó enlazado de manera predeterminada y aleatoria a una altura de prismas conocida. Este procedimiento adicional de aleatorización de prismas por altura se planeó debido a que, mediante el corte por motosierra de los prismas de madera, era imposible garantizar que la altura de los mismos fuera idéntica con una precisión de  $\pm 1$  mm.

En la figura 4 se muestra el resultado del control de calidad efectuado. La altura media de los prismas de madera resultó ser una variable no normal al aplicar la prueba de Shapiro-Wilk ( $W: 0,908$ ;  $W$  crítico:  $0,979$ ;  $p: 0.000000$ ) y luego de emplear las reglas predeterminadas para la exclusión de valores atípicos, fueron descartados 2 pares de prismas de madera.

**Figura 4:** Distribución de la altura media de los prismas de madera y exclusión de valores extremos.



RIC: Rango intercuartil; Q1: Cuartil 1; Q3: Cuartil 3

## **1.8 Aleatorización**

Se generó una lista de números aleatorios binarios (ceros y unos) con el programa estadístico SPSS 16.0 para Windows y se utilizó la lista para distribuir al grupo de la intervención y el grupo control, en proporción 1:1, los números de consecutivo que corresponden a un participante del estudio. Cada pareja de prismas de madera fue marcada con un número de consecutivo correspondiente al grupo de la ECCA hasta completar 62 parejas de prismas marcados y se almacenaron hasta su utilización manteniendo alejados dichos números de la vista del investigador encargado del reclutamiento de los pacientes.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, sin presentar criterios de exclusión y que proporcionaron por escrito su consentimiento informado, se les generó un número de consecutivo durante la consulta médica de acuerdo con su orden de inclusión en el estudio. Estos participantes fueron aleatorizados al grupo de la ECCA o al grupo sin la intervención en el momento en el que un miembro del equipo de investigación verificó en el conjunto de prismas almacenados si existía una pareja marcada con el número de consecutivo asignado al paciente. De existir, el paciente llevó a su casa los prismas de madera y los utilizó durante el primer período del estudio de acuerdo con instrucciones escritas y verbales que se entregaron en ese momento. Por el contrario, de no existir una pareja de prismas de madera marcada con el consecutivo del paciente, se entendió que el participante del estudio fue asignado al grupo control y no realizó la ECCA durante el primer período del estudio.

## **1.9 Ocultamiento de la asignación**

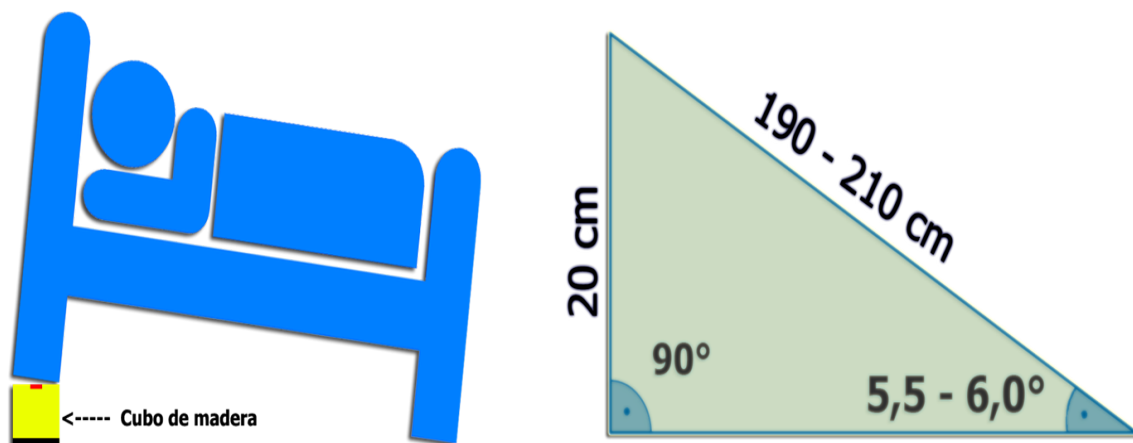
El investigador encargado de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, proporcionar el formato de consentimiento informado y diligenciar el formulario de datos básicos del paciente, no tuvo conocimiento de la secuencia aleatoria hasta que se diligenciaron los documentos mencionados y el paciente fue asignado a un brazo del estudio mediante el número de consecutivo. En ese momento, otro miembro del equipo verificó la existencia de una pareja de prismas marcada con el mismo número de consecutivo asignado al paciente, y sólo en ese momento se rompió el ocultamiento de la asignación.



## 1.10 Intervención cruzada

Luego de la aleatorización, al paciente se le entregaron 2 prismas numerados de madera de 20x18x18 cm junto con un instructivo escrito que explicaba su correcta utilización (**Anexo B**). El participante colocó los prismas bajo las patas delanteras de la cama para elevar desde el suelo la cabecera de la misma y durmió en esta posición durante 6 semanas. Como se muestra en la figura 5, la intervención está diseñada para obtener un rango de inclinaciones esperadas que están determinadas por el largo de la cama de cada paciente. Luego del transcurso de este primer período de 6 semanas, se aplicaron nuevamente los cuestionarios RDQ y SF-36. A continuación, el participante entró en un período de lavado (*washout*) de 2 semanas durante las cuales no utilizó la ECCA si es que la venía utilizando en el primer período. Terminado el período de lavado, los participantes que en el primer período de 6 semanas no fueron aleatorizados a usar la ECCA, recibieron un par de prismas de madera que usaron para elevar desde el suelo la cabecera de la cama en la que durmieron durante el segundo período de 6 semanas. Por su parte, los pacientes asignados a la ECCA durante el primer período fueron seguidos por 6 semanas de tratamiento estándar sin la ECCA (grupo control).

**Figura 5:** Representación de la ECCA e inclinaciones esperadas



## 1.11 Cegamiento

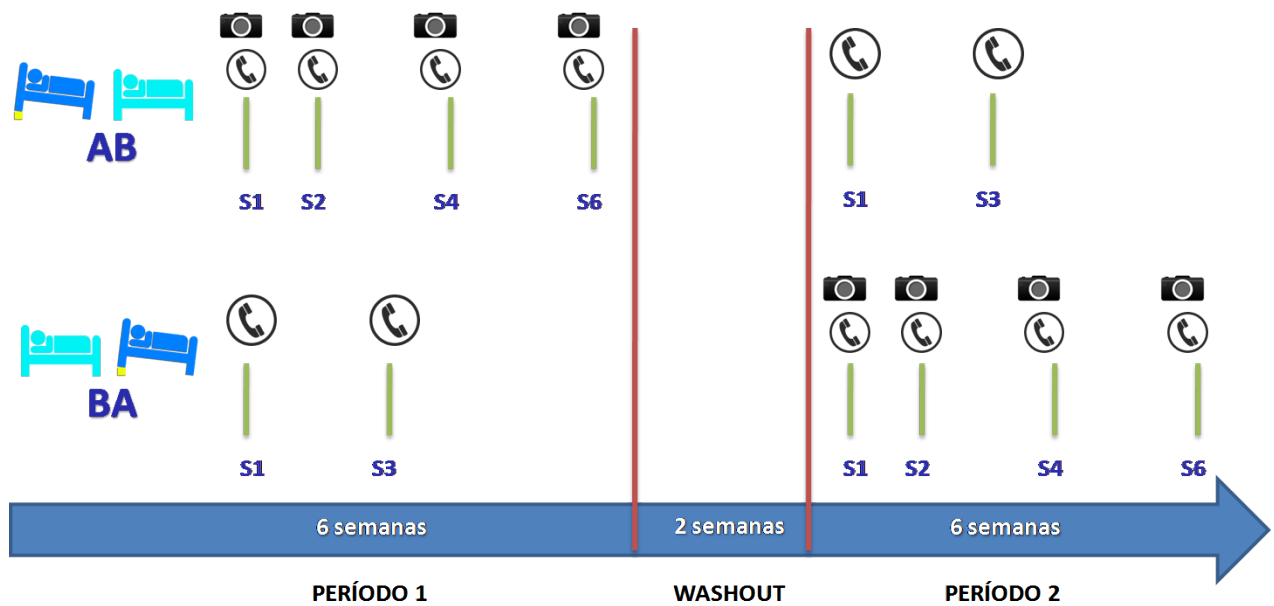
Debido a que la intervención no farmacológica no es susceptible de doble cegamiento, los pacientes siempre tuvieron conocimiento si pertenecían al grupo de la ECCA o al

grupo control. Sin embargo, el investigador encargado de la evaluación de desenlaces, análisis estadístico y de la elaboración del reporte de resultados trabajo con códigos alfabéticos que enmascararon la intervención en cada uno de los períodos del estudio.

## **1.12 Seguimiento**

Luego de la asignación aleatoria a cada grupo de tratamiento, se realizó seguimiento telefónico durante el primer período con una frecuencia que dependía de si hacían parte del grupo de la ECCA o del grupo control, tanto para el primero como el segundo período del estudio. Los pacientes del grupo de la intervención fueron seguidos semanalmente por dos semanas iniciales y luego quincenalmente por un mes, hasta finalizar las 6 semanas de cada período, mientras que los del grupo control fueron seguidos cada 3 semanas. Con el fin de verificar la adherencia a la ECCA y la correcta utilización de los prismas de madera, durante cada llamada telefónica se solicitó al paciente que tomará una fotografía de las patas delanteras de la cama y que la enviará al número de celular o correo electrónico del investigador. Al finalizar el primer período, se midieron los desenlaces presencialmente con los cuestionarios autoadministrados RDQ y SF-36 y posteriormente se retiraron los prismas de madera de los pacientes intervenidos durante el período de lavado (*washout*) de 2 semanas. Transcurrido el período de lavado, se planteó aplicar los cuestionarios RDQ y SF-36, con el fin de medir las condiciones basales del grupo que paso a utilizar la ECCA y también con el objetivo de garantizar la ausencia de efecto *carry-over* en el grupo que utilizó la intervención no farmacológica durante el primer período, sin embargo, fue difícil lograr la recolección de dichos cuestionarios. Luego de tomar esta medición, se le entrego una pareja de prismas de madera numerados a cada paciente que no recibió la ECCA durante el primer período y se aplicó el mismo protocolo de seguimiento telefónico y fotográfico de acuerdo con el grupo al que pertenecía cada paciente en el segundo período. Al finalizar el segundo período del estudio se midieron presencialmente los desenlaces con los cuestionarios autoadministrados RDQ y SF-36, además se preguntó la preferencia del paciente en cuanto a la utilización o no de la ECCA.

En la figura 6 se esquematiza el proceso de seguimiento de los participantes del estudio.

**Figura 6:** Esquema del seguimiento de los participantes.

S1-6: Semanas de la 1 a la 6 de cada período

## 1.13 Desenlaces

### 1.13.1 Desenlace primario

Efectividad: Cambio significativo en un valor  $\geq 0,6$  puntos entre el cuestionario RDQ basal y el administrado 6 semanas después del inicio de uso de la ECCA.

### 1.13.2 Desenlaces secundarios

- Calidad de vida: Cambio significativo en un valor  $\geq 10$  puntos entre el cuestionario SF-36 basal y el administrado 6 semanas después del inicio de la ECCA.
- Preferencia del paciente: Diferencia significativa entre la proporción de pacientes que prefirieron la ECCA y la proporción de pacientes que prefirieron sólo el tratamiento estándar, luego de finalizados las 14 semanas del estudio.
- Seguridad: Diferencia significativa entre la proporción de pacientes con eventos adversos de la intervención, reportados espontáneamente por el paciente u observados por el investigador, en comparación con la misma proporción medida en el grupo control.

## 1.14 Plan de análisis estadístico

Las variables numéricas y categóricas recolectadas en el formato de datos básicos, cuestionarios RDQ y SF-36 y el cuestionario de preferencia del paciente, se almacenaron en una base de datos en el programa Excel 2007 de Microsoft y los grupos de intervención se enmascararon con un código alfabético elaborado por un colaborador independiente que no efectuó el análisis estadístico ni elaboro el reporte de resultados. Para su análisis estadístico, la base de datos se exportó al programa SPSS 16.0 para Windows y se estudió la estadística descriptiva de cada variable. Se buscaron diferencias estadísticamente significativas entre variables cualitativas categóricas mediante la prueba de Chi cuadrado y para las variables numéricas continuas se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para las variables numéricas continuas de distribución normal se buscaron diferencias estadísticamente significativas con la prueba t de Student no pareada y asumiendo varianzas iguales. Alternativamente, para aquellas variables que no presentaron distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. El análisis se realizó por protocolo y como exploración complementaria del desenlace primario y del desenlace secundario calidad de vida, se transformó la diferencia de puntajes de los cuestionarios RDQ y SF-36 en variable binomial de acuerdo con si cumplían o no con el criterio predeterminado de cada desenlace. Posteriormente, se aplicó a los datos transformados la prueba de significancia estadística de McNemar o McNemar mid-p<sup>28</sup>. Diferencias con  $p < 0,05$  a una cola para todas las pruebas se aceptaron como estadísticamente significativas. El análisis de subgrupos exploró diferencias estratificadas de acuerdo con grupo etario, sexo, raza, categoría de IMC, comorbilidades, tazas de café al día, adherencia farmacológica, duración y gravedad de los síntomas.

## 1.15 Descripción de las variables

Una lista completa de las variables de estudio, que incluye definición, tipo de variable, unidad de medida y rango de valores posibles, se encuentra en el **Anexo C**.

## 2. Consideraciones éticas y legales

A pesar de tratarse de un ensayo clínico controlado, la intervención a aleatorizar en el presente estudio no correspondía a un medicamento sino a una medida no farmacológica (elevación de la cabecera de la cama). Por lo anterior no se consideró relevante basar la reflexión de dilemas éticos en la Resolución 2378 de 2008.

De acuerdo con la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio correspondía a una investigación con riesgo mínimo para los sujetos de investigación<sup>29</sup>. Ningún efecto adverso persistente o que amerite suspender la intervención de elevar la cabecera de la cama, fue reportado en los ensayos clínicos hasta ahora publicados<sup>16-20</sup>, y en sólo uno de los 6 ensayos citados fueron descritos 2 efectos adversos que fueron: deslizamiento recurrente del paciente en su cama sin llegar a la caída de la misma y problemas sexuales leves asociados a la posición de la cama, aunque estos últimos fueron resueltos rápidamente<sup>20</sup>. La baja frecuencia de estos eventos adversos y el carácter leve y transitorio de los mismos, son la base que justificó por qué no se consideró necesaria la adquisición de una póliza para el cubrimiento de posibles indemnizaciones. Del mismo modo, se utilizaron métodos aleatorios para obtener una asignación imparcial de los participantes a cada grupo de intervención; se realizó seguimiento telefónico y fotográfico periódico de cada participante para verificar el adecuado uso de los prismas de madera y recibir oportunamente el reporte de cualquier evento adverso que el paciente manifestará. Finalmente, durante todas las fases del ensayo clínico se contó con la supervisión de profesionales con conocimiento y experiencia idóneos para cuidar la integridad de los participantes. Por todo lo anterior, se garantizó que la seguridad de los sujetos de investigación siempre prevaleciera durante el estudio. Por su parte, ni los investigadores ni la comunidad estuvieron expuestos a un riesgo superior al mínimo.

Durante el desarrollo de la investigación, se realizó un manejo confidencial de la información recolectada de los sujetos de investigación, y se asignó un código alfanumérico a cada sujeto de investigación para garantizar la protección de su identidad. Cualquier cambio sustancial en la ejecución del protocolo o cualquier uso posterior de la información recolectada fueron consultados oportunamente con el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Previo al inicio del estudio, se dio a conocer a los sujetos de investigación el formato de consentimiento informado para su lectura y firma, en caso de estar de acuerdo en participar en el estudio. Dicho formato fue elaborado de acuerdo con los artículos 15 y 16 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (**Anexo D**).

La investigación aquí descrita y el grupo de investigadores no declaran la existencia de conflictos de interés. Si tales conflictos emergieran durante la investigación se resolverán ante el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Del mismo modo, los investigadores aclaran que la presente investigación cumple con el artículo 13 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el cual resalta la responsabilidad de la institución investigadora o patrocinadora de proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente le corresponda.

## **3.Aspectos administrativos**

El proyecto se desarrolló en cuatro etapas secuenciales (ver cronograma) durante los 34 meses comprendidos entre el 22 de abril de 2015 y el 31 de diciembre de 2017. Todas las actividades se realizaron en el Servicio de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Enfermedades del Hígado de la Clínica Fundadores en Bogotá y se coordinaron desde el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá.

Además del informe final, se generaron como mecanismos de supervisión y asesoría un reporte escrito y una presentación oral de resultados finales, con destino a pares académicos y al Comité Asesor del posgrado de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia, quien vigiló el desarrollo del estudio como proyecto de tesis de grado.

### **3.1 Equipo de trabajo**

El presente trabajo de investigación cuenta con la tutoría de un médico internista experto en gastroenterología, un médico internista y la participación de un residente de tercer año de medicina interna. A continuación, se describen tanto los roles de cada investigador durante el ensayo clínico, como sus respectivos perfiles profesionales.

#### **Iván Mauricio Villamil Morales**

(Investigador Principal – diseño del estudio, seguimiento telefónico de pacientes, evaluación de desenlaces, análisis estadístico, escritura del reporte preliminar y final de resultados)

- Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia
- Médico internista de la Universidad Nacional de Colombia

**Daniel Mauricio Gallego Ospina** [Integración al equipo aprobada el 31/05/2016]

(Investigador – continuar reclutamiento de pacientes, continuar administrando la intervención, continuar el seguimiento clínico de pacientes, análisis estadístico, escritura del reporte final de resultados)

- Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia
- Residente III de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia

**William Otero Regino**

(Investigador y tutor del proyecto – diseño del estudio, análisis estadístico, escritura del reporte final de resultados)

- Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia
- Especialista en medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia
- Magister en epidemiología – Universidad del Rosario
- Profesor de gastroenterología – Universidad Nacional de Colombia
- Jefe de Gastroenterología – Clínica Fundadores – Bogotá

Los CvLac de cada uno de los investigadores pueden ser consultados en la plataforma del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología (Colciencias).

## 3.2 Financiación

Para la financiación de la presente investigación, no se pudo contar con el respaldo de la Dirección de Investigación de Bogotá (DIB) y sus 2 convocatorias:

- “Convocatoria del programa nacional de apoyo a estudiantes de posgrado para el fortalecimiento de la investigación, creación e innovación de la Universidad Nacional de Colombia”
- “Convocatoria del programa nacional de apoyo a estudiantes de posgrado para el fortalecimiento de la investigación, creación e innovación de la Universidad Nacional de Colombia” modalidad 3: “Proyectos de investigación, creación o innovación en desarrollo”

La razón de no haber podido recibir el beneficio presupuestal de las convocatorias fue la eliminación de las mismas para el período 2016 y la implementación de convocatorias de investigación translacional, para las cuales el presente proyecto no aplica. Por todo lo



anterior, la financiación del proyecto se realizó con fondos privados de los investigadores del ensayo clínico. El detalle de los aspectos presupuestales se describe en la tabla 3.

**Tabla 3:** Descripción presupuestal del proyecto

Rubro	Fondos privados de los investigadores	Porcentaje
Reclutamiento de pacientes	\$ 7200000	41,3%
Desarrollo de prismas de madera	\$ 675000	3,9%
Transporte de prismas de madera	\$ 148800	0,8%
Papelería	\$ 200000	1,1%
Seguimiento telefónico de pacientes	\$ 1200000	6,9%
Licencias de software estadístico	\$ 1000000	5,7%
Análisis estadístico	\$ 2000000	11,5%
Publicación del artículo científico	\$5000000	28,7%
Total	\$ 17423800	100%

### 3.3 Resultados esperados e impacto

#### 3.3.1 Resultados directos

Producción de conocimiento para la comunidad médica a nivel nacional, de Latinoamérica y para la comunidad científica en general, respecto a la efectividad de la elevación de la cabecera de la cama en el tratamiento de los síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y el impacto de dicha intervención en la calidad de vida de pacientes con reflujo gastroesofágico nocturno sintomático. Lo anterior llenará vacíos en el conocimiento actual de la enfermedad y será fuente para la generación de nuevas hipótesis de investigación. Se aportó conocimiento útil que permitió generar una recomendación local acerca de la ECCA como tratamiento no farmacológico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y modificar la actual recomendación de las guías internacionales. Igualmente, se publicará un artículo científico en una revista internacional con alto factor de impacto.

#### 3.3.2 Resultados indirectos

Se fomentó el entrenamiento de investigadores colombianos en aspectos relacionados con el diseño, conducción, análisis y reporte de resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado, de acuerdo con los estándares de calidad internacionales. Se

fortalecieron las relaciones estratégicas entre los residentes del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia y la Clínica Fundadores, lo cual devendrá en futuros proyectos de investigación, de los cuales podrán también beneficiarse otros estudiantes de posgrado al dar comienzo a su formación como futuros investigadores. Finalmente, mediante la presentación de resultados finales del presente estudio, se promoverá a un residente de medicina interna para que le sea otorgado el título de especialista en medicina interna.

### **3.3.3 Impacto social y en educación**

La pertinencia social del presente trabajo está representada en la necesidad de explorar alternativas terapéuticas no farmacológicas y de bajo costo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, dado el impacto negativo que el reflujo nocturno tiene para la salud y la economía de los pacientes; principalmente por una disminución de la calidad de vida, baja productividad laboral y desarrollo de complicaciones de la enfermedad. Este proyecto pretende explorar medidas no farmacológicas no muy bien estudiadas y con posibilidad de aplicación práctica inmediata y masiva en nuestro entorno.

El aporte a la educación en el ámbito universitario tendrá lugar mediante el fortalecimiento de los grupos de investigación y líneas de profundización involucradas, lo cual permite la generación de talento humano y capacidad técnica desde el posgrado para enfrentar, en el área de la investigación, problemas de salud tan prevalentes como la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## **3.4 Difusión y utilización de resultados**

Los resultados del presente proyecto de investigación serán divulgados en eventos científicos y revistas científicas de carácter nacional e internacional, asegurando los reconocimientos y confidencialidad pertinentes. Igualmente, el protocolo se encuentra registrado en la plataforma ClinicalTrials.gov con el identificador NCT02706938, y a través de esta herramienta informática se hará divulgación de resultados tanto del primer como del segundo períodos del estudio. El título con el que puede ser encontrado el estudio en el registro internacional mencionado es: *Impact of head of bed elevation in symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease: a randomized single-blind*

*study*, bajo el acrónimo IBELGA, por sus siglas en inglés. En todos los procesos de difusión y utilización de resultados se reconocerá a los 3 investigadores con nombre propio, y ellos serán invitados a realizar aportes en la planeación, ejecución, análisis y escritura de los artículos derivados, de acuerdo con los criterios aceptados internacionalmente<sup>30</sup>. Esta participación activa les generará el reconocimiento como parte del grupo de autores en cada una de las publicaciones o presentaciones realizadas. Cada integrante será libre de decidir el tipo de vinculación al equipo investigador de acuerdo con sus preferencias.



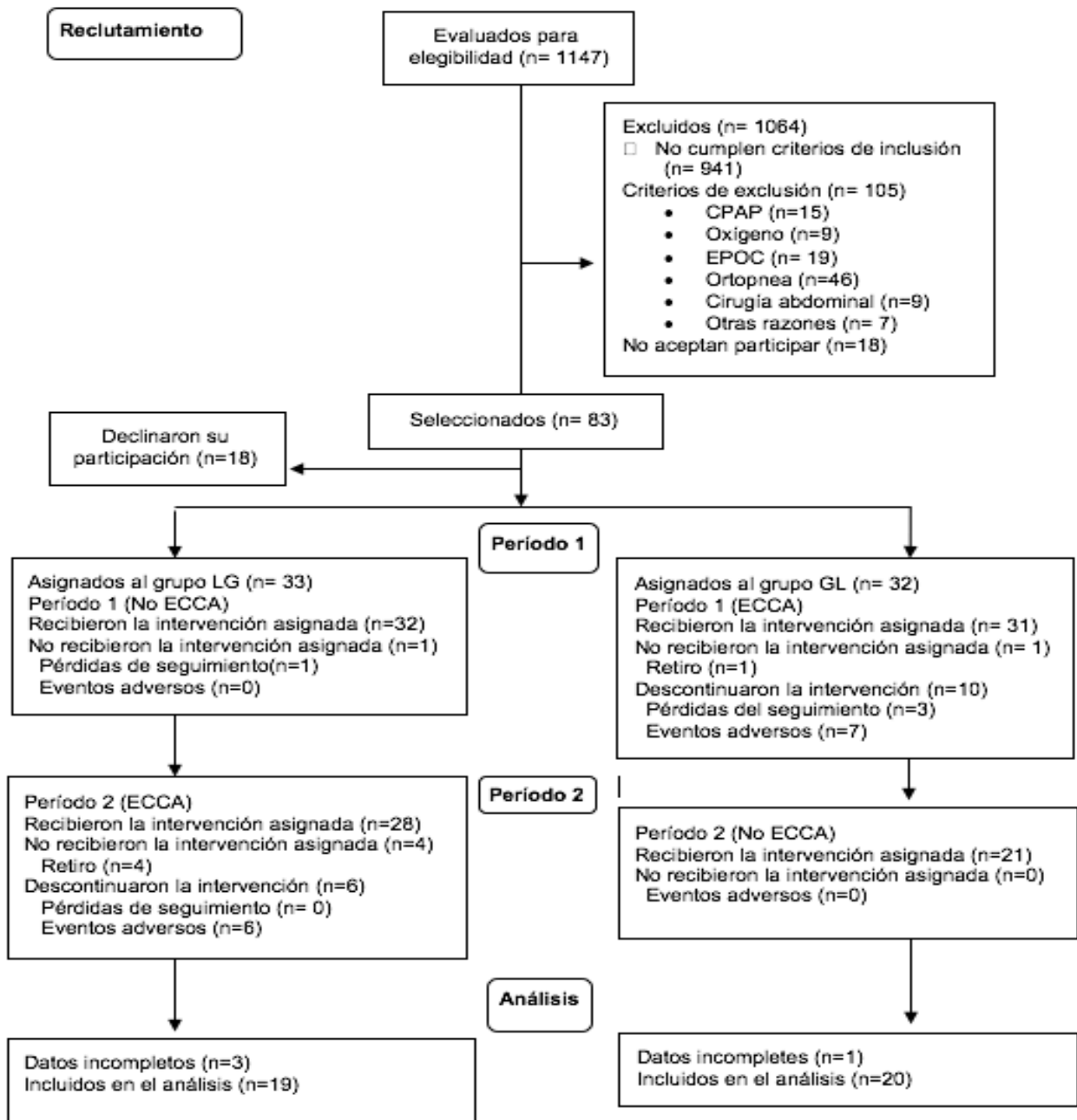
## 4. Resultados

### 4.1 Estadística descriptiva

Durante el periodo comprendido entre abril 2016 - julio 2017 se entrevistó en la Unidad de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Enfermedades del Hígado de la Clínica Fundadores en Bogotá, a 1147 pacientes elegibles, de los cuales fueron excluidos 1064 pacientes, 941 por no cumplir con los criterios de inclusión; 105 pacientes por presentar criterios de exclusión, uso de CPAP (n=15), uso de oxígeno nocturno (n=9), EPOC (n=9), Ortopnea (n=46), cirugía abdominal alta (n=9), viaje (n=1), síndrome de piernas inquietas (n=2), consumo de más de 3 tazas (585cc) de café por día (n=1), ya usaban la ECCA (n=3) y 36 pacientes que no aceptaron la intervención. En la figura 7 se muestra el diagrama de flujo de inclusión de participantes, de acuerdo con lo recomendado en la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) del año 2010<sup>31</sup>. Finalmente fueron aleatorizados 65 pacientes, (n= 33) en el grupo LG, (n= 32) en el grupo GL. De los pacientes reclutados, la gran mayoría son mujeres (81,5%), mestizos (98,4%), con una edad promedio de 55,5 años (rango 28-76 años). El 84,5% de los pacientes presentaba comorbilidades, 32,3% presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes, hipertensión arterial (16,9%), insuficiencia venosa en miembros inferiores (16,9%), hipotiroidismo (15,4%) y el síndrome de intestino irritable (12,3%). En cuanto a la ERGE se observó un promedio de 7,5 años (rango 0,5-30 años) desde el diagnóstico, con síntomas frecuentes, comúnmente moderados o graves RDQ (media 3,9), alteración usual del patrón del sueño (mediana 4 noches), asociado a un deterioro en la calidad de vida medido por el SF-36 (media 51,3), determinado principalmente por el compromiso del rol físico. El hallazgo endoscópico más frecuente fue la esofagitis erosiva grado A (81,5%), seguido por la esofagitis erosiva grado B (16,9%). De los pacientes reclutados el 86,2% recibía manejo con IBP, siendo predominante el uso de Esomeprazol (56,9%), y omeprazol (15,4%) sin embargo, solo el 44,1% era adherente a la terapia farmacológica según el test de Morisky-Green-

Levine<sup>32,33</sup>. Las características basales de los dos grupos fueron similares, no obstante, se observó una mayor proporción de pacientes masculinos, y con mayor peso en el grupo GL. Sin documentarse diferencias en el IMC ( $p=0.49$ ). En la tabla 5 se describen las características basales de los participantes del estudio. En el **Anexo E** se muestran los resultados de la prueba de normalidad aplicada.

**Figura 7:** Flujograma de participantes del estudio



**Tabla 4:** Características basales de los pacientes reclutados

Variable	Total (n=65)	Grupo LG (n=33)	Grupo GL (n=32)	p
Mujer, n (%)	53 (81,5)	30 (90,9)	23 (71,9)	0,048
Mestizo, n (%)*	64 (98,5)	32 (97)	32 (100)	1
Edad §	55,5 (10,6)	54(12,6)	57 (7,9)	0,250
Grado de esofagitis (Los Ángeles)*				0.102
A	53 (81,5)	30 (90,9)	23 (71,9)	
B	11 (16,9)	3 (9,1)	8 (25)	
C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
D	1 (1,5)	0 (0)	1 (3,1)	
<b>Comorbilidades</b>				
Síndrome de intestino irritable (%)*	8 (12,3)	5 (15,2)	3 (9,4)	0,708
Ansiedad (%)*	7 (10,8)	4 (12,1)	3 (9,4)	1
Depresión (%)*	8 (12,3)	6 (18,2)	2 (6,3)	0,258
Fibromialgia (%)*	10 (15,4)	5 (15,2)	5 (15,6)	1
Insuficiencia venosa (%)	11 (16,9)	8 (24,2)	3 (9,4)	0,110
Obesidad (%)*	8 (12,3)	2 (6,1)	6 (18,8)	0,149
Escoliosis/espondiloartrosis (%)*	5 (7,7)	2(6,1)	3(9,4)	0,672
Artrosis (%)*	9 (13,8)	4 (12,1)	5 (15,6)	0,733
Hipertensión arterial (%)	11 (16,9)	5 (15,2)	6 (18,8)	0,699
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)*	3 (4,6)	2 (6,1)	1 (3,1)	1
Hipotiroidismo (%)*	10 (15,4)	6 (18,2)	4 (12,5)	0,733
Años con ERGE ¥	7,5 (8)	5 (10,5)	5 (7)	0,756
Alteración del sueño asociada a ERGE (noches/sem) ¥	4 (2)	4 (1)	4 (2)	0,877
Usuario de IBP (%)	56 (86,2)	31 (93,9)	25 (78,1)	0,082
Omeprazol(%)*	10 (15,4)	6 (18,2)	4 (12,5)	0,733
Esomeprazol(%)	37 (56,9)	22 (66,7)	15 (46,9)	0,107
Lanzoprazol(%)*	9 (13,8)	3 (9,1)	6 (18,8)	0,303
Usuario de alginato de sodio (%)	13 (20)	6 (18,2)	7 (21,9)	0,710
Adherencia a farmacoterapia para ERGE (%)	26 (44,1)	12 (40)	14(48,3)	0,522
Uso de otros antiácidos (%)*	10 (15,4)	6 (18,2)	4 (12,5)	0,733
Almohadas ¥	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0,275
Usuario de medicación para el sueño (%)*	10 (15,4)	5 (15,2)	5 (15,6)	1
Nocturia (noches/semana) ¥	4 (7)	6 (7)	4 (6)	0,877

**Tabla 4 (Continuación):** Características basales de los pacientes reclutados.

Variable	Total (n=65)	ECCA (n=33)	No ECCA (n=32)	p
Tazas diarias de café (195 mL/taza)¥	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0,956
Peso (Kg) § <sup>1</sup>	64,6 (11,4)	61,8 (9,5)	67,5 (12,7)	0,046
Talla (cm) § <sup>1</sup>	160,4 (7,8)	159,4 (5,7)	161,4 (9,6)	0,339
IMC (Kg/m2) ¥ <sup>1</sup>	25 (4)	24,9 (3,9)	24,5 (4,9)	0,485
RDQ1 (puntaje) § <sup>1</sup>	3,9 (1,04)	4 (1,07)	3,8 (1,01)	0,434
SF-36 (Puntaje total) § <sup>1</sup>	51,3 (20,7)	48,8 (21,4)	54 (19,9)	0,331
Función física 1 § <sup>1</sup>	57,3 (26,7)	55,3 (29)	59,4 (23,9)	0,558
Rol Físico 1 ¥ <sup>1</sup>	25 (100)	0 (75)	37,5 (100)	0,120
Dolor corporal 1 § <sup>1</sup>	42,3 (25,6)	40,9 (26,5)	43,8 (25)	0,666
Salud general 1 § <sup>1</sup>	50,6 (17,2)	49,5 (18,2)	51,8 (16,5)	0,605
Vitalidad 1 § <sup>1</sup>	48,2 (18,5)	45,4 (20)	51 (15,8)	0,248
Función social 1 § <sup>1</sup>	64,1 (27)	63,1 (29,2)	65,1 (24,9)	0,773
Rol emocional 1 ¥ <sup>1</sup>	66,6 (100)	66,6 (100)	83,3 (100)	0,821
Salud mental 1 § <sup>1</sup>	59,3 (20,5)	60 (28)	58 (29)	0,589
Transición 1 ¥ <sup>1</sup>	50 (25)	25 (25)	50 (25)	0,072

§: Media (DE) y se aplicó la prueba t de Student no pareada. ¥: Mediana (RIC) y se aplicó la prueba U de Mann-Whitney. \* Frecuencia (%) y se aplicó la prueba exacta de Fisher, no se utilizó Chi cuadrado por el bajo número de n esperado en subgrupos de la tabla de contingencia. Para las variables restantes, se aplicó  $\chi^2$ . Para las variables marcadas con <sup>1</sup> el denominador no corresponde al n del encabezado dado datos faltantes.

Durante el seguimiento 6 pacientes no recibieron la intervención por dificultades para reclamar o instalar los prismas de madera (grupo LG n=5, grupo GL n=1); 17 pacientes no completaron la intervención, 13 por presentar eventos adversos y 4 pérdidas del seguimiento.

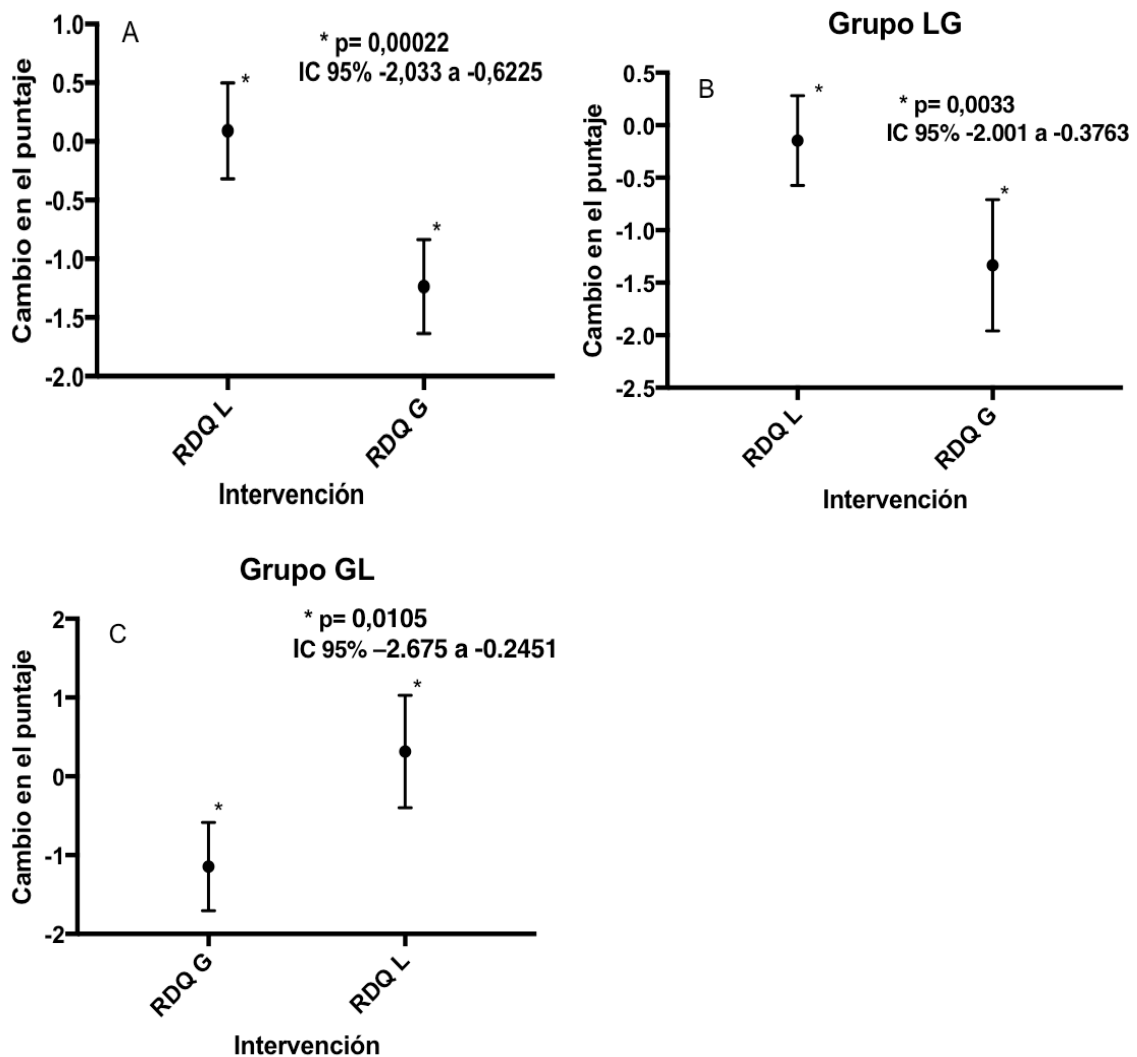
## 4.2 Desenlace primario

El 66,2% (43/65) de los pacientes reclutados completaron los dos períodos de la intervención, sin embargo, cuatro pacientes no fueron incluidos en el análisis estadístico por presentar cuestionarios diligenciados de forma errónea. Se observó disminución de los síntomas de reflujo gastroesofágico mayor o igual al 10% asociada al uso de la ECCA en el 69,2% (n=27/39) de los pacientes, 14/19 (73,6%) en el grupo LG, 13/20 (65%) en el grupo GL, con disminución media de 1,23 puntos (20,5%) en el cuestionario validado RDQ, con diferencia estadísticamente significativa (p= 0,00022 IC 95% -2,033 a -0,6225).



Esta disminución fue consistente entre los dos brazos de la intervención, observándose una media de 1,33 en el grupo LG ( $p= 0,0033$  IC 95% -2,001 a -0,3763), y una media de 1,15 en el grupo GL ( $p= 0,01$  IC 95% -2,675 a -0,2451), como se muestra en la figura 8.

**Figura 8:** Desenlace primario

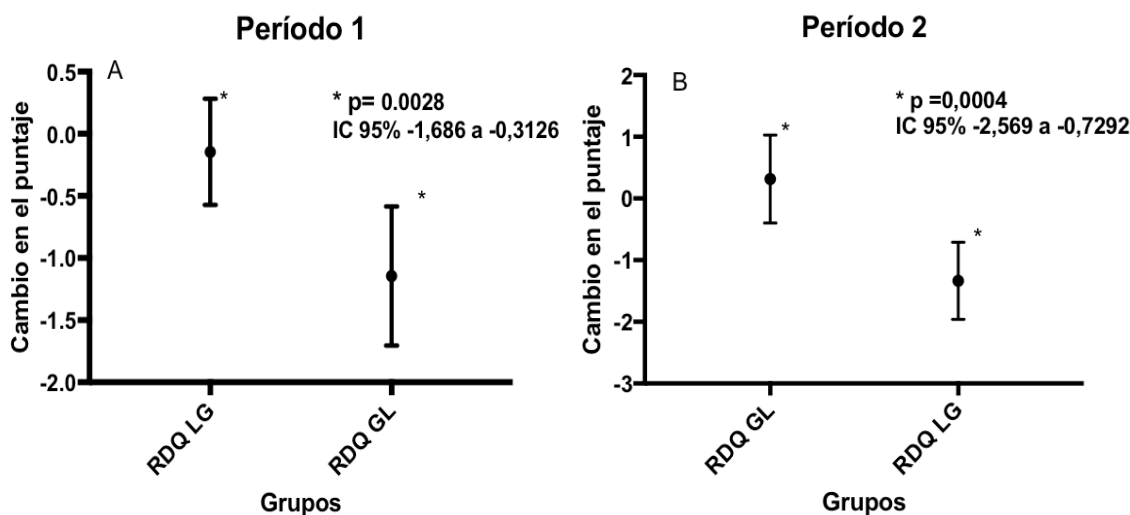


En la figura se observa la disminución en los síntomas de reflujo gastroesofágico, medidos a través del cuestionario RDQ con el estadístico t student pareado. En el panel A se observa el impacto de la ECCA en toda la muestra, el panel B en el grupo LG, y el panel C en el grupo GL.

Al comparar los dos grupos, en el primer período del estudio se observó una disminución media de 1.145 puntos en el grupo GL (ECCA), y de 0,145 puntos en el grupo LG (no ECCA), representado una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo GL

( $p=0.0028$  IC 95% -1,686 a -0,3126). En el segundo período se documentó una tendencia similar, con disminución de 1,33 puntos en el grupo LG (ECCA), y aumento de 0,31 puntos en el grupo GL (no ECCA) con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0004$  IC 95% -2,569 a -0,7292), como se observa en la figura 9.

**Figura 9:** Desenlace por períodos



En la figura se observa la disminución en los síntomas de reflujo gastroesofágico, medidos a través del cuestionario RDQ con el estadístico t student no pareado. En el panel A se observa el impacto de la ECCA en el primer período. En el panel B se observa el impacto de la ECCA en el segundo período.

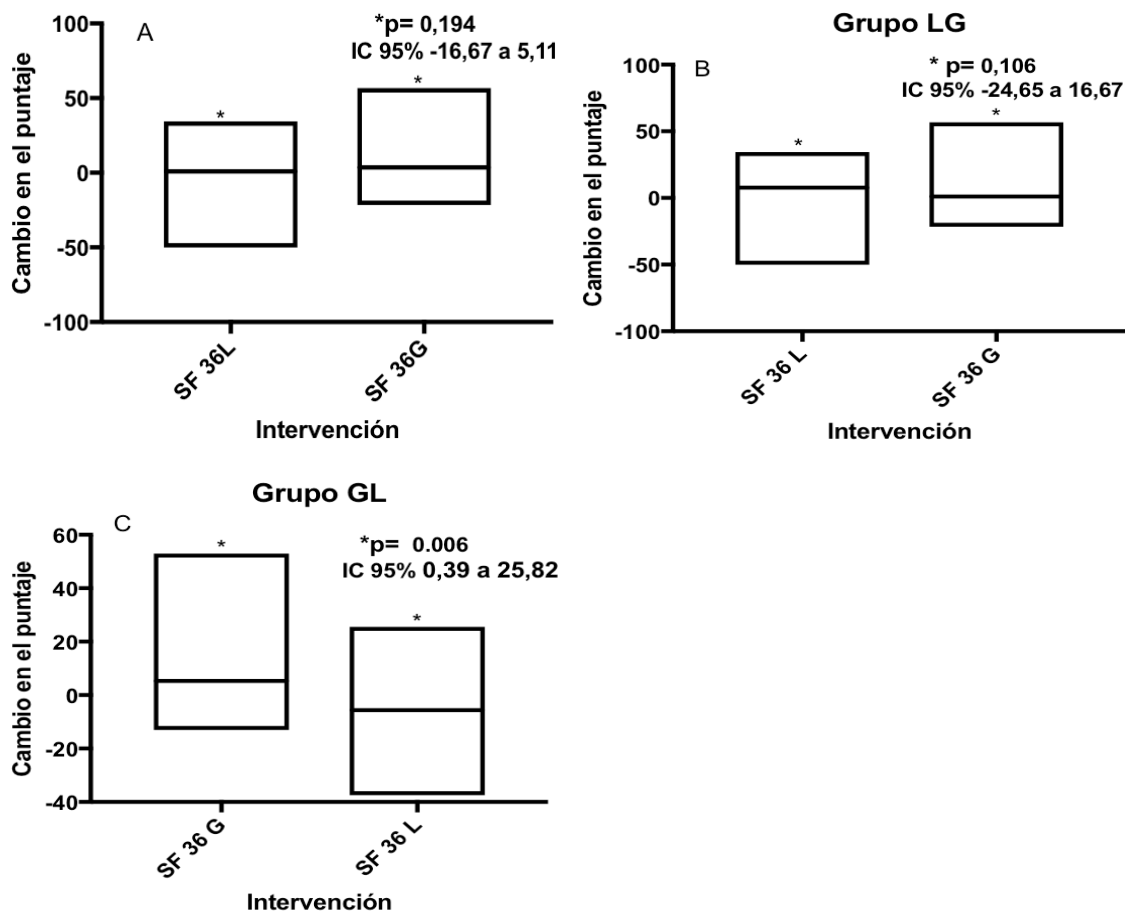
Al transformar la diferencia de puntajes de los cuestionarios RDQ en variable binomial de acuerdo con si cumplían o no con el criterio predeterminado de cada desenlace, se aplicó la prueba de significancia estadística de McNemar, observándose igualmente disminución en los síntomas de reflujo gastroesofágico con la ECCA de forma estadísticamente significativa ( $p=0,008$ ), con un NNT de 2,8 IC 95% 1,766 a 6,582. En el análisis por subgrupos se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,040$ ) entre el efecto de la ECCA y la presencia de comorbilidades. No se encontró diferencias estadísticamente significativas, con respecto a la respuesta a la ECCA, en otros subgrupos, como se observa en el **Anexo F**.

## 4.3 Desenlaces secundarios

### 4.3.1 Calidad de vida

Al analizar los resultados obtenidos en el cuestionario SF 36, el efecto de la ECCA sobre la calidad de vida, con aumento mayor o igual al 10% fue observada en el 23,7% (n=9/38), sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,194$  IC 95% -16,67 a 5,11), esta tendencia se conservó en el análisis del grupo LG, observándose un aumento en el 16,6% (n=3/18) con  $p=0,106$  IC 95% -24,65 a 16,67, sin embargo, en el grupo GL se observó un aumento mayor al 10% en el 30% ( $p=6/20$ ) con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,006$  IC 95% 0,39 a 25,82). Figura 10.

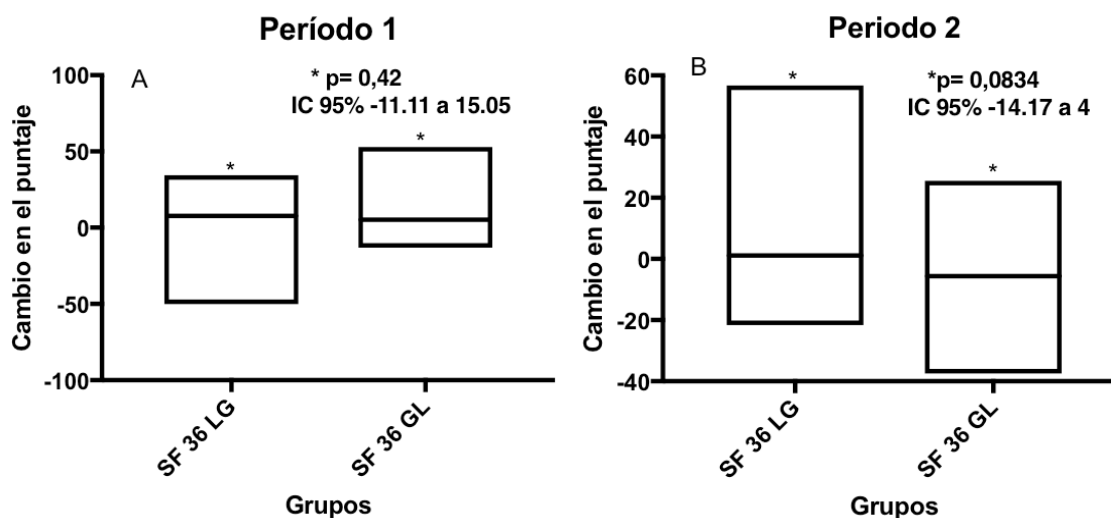
**Figura 10:** Calidad de vida



En la figura se observa el cambio en el puntaje de calidad de vida cuantificado a través del cuestionario SF 36 por medio del estadístico prueba de los rangos con signo de wilcoxon pareada. En el panel A se observa el impacto de la ECCA en toda la muestra, el panel B en el grupo LG, y el panel C en el grupo GL.

El análisis entre los dos grupos del estudio, en el primer y segundo período, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida de los pacientes, como se puede apreciar en la figura 11.

**Figura 11:** Calidad de vida por períodos



En la figura se observa el cambio en el puntaje de calidad de vida cuantificado a través del cuestionario SF 36 por medio del estadístico test de Mann Whitney. En el panel A se observa el impacto de la ECCA en el primer período. El panel B se observa el impacto de la ECCA en el segundo período.

Al transformar la diferencia de puntajes de los cuestionarios SF 36 en variable binomial de acuerdo con si cumplían o no con el criterio predeterminado de cada desenlace, se aplicó la prueba de significancia estadística de McNemar mid-p, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,118$ ). Entre los diferentes dominios medidos por el cuestionario SF 36, se documentó un aumento estadísticamente significativo durante el período con la ECCA, en el rol emocional ( $p= 0,047$  IC 95% 0,043 a 0,05), y en el dominio transicional - cambio de salud ( $p=0,032$  IC 95% -25 a 0), en los demás dominios no se demostró diferencia estadísticamente significativa. En la tabla 5 se resumen los cambios en los diferentes dominios según la intervención.

**Tabla 5:** Cambios en los dominios de la calidad de vida

Variable	ECCA (n=39)	No ECCA (n=39)	p
<b>Función física</b> ¥	5 (16,2)	0 (15)	0,199
<b>Rol Físico</b> ¥	5 (16,2)	0 (15)	0,353
<b>Dolor corporal</b> §	7,6 (26,8)	-3,4 (26,8)	0,089
<b>Salud general</b> §	4,3 (19,5)	0,7 (10,6)	0,201
<b>Vitalidad</b> ¥	0 (75)	0 (20)	0,241
<b>Función social</b> §	7,2 (23,9)	-1,6 (20,1)	0,074
<b>Rol emocional</b> ¥	0 (8,3)	0 (0)	0,047
<b>Salud mental</b> ¥	-4 (17)	0 (17)	0,403
<b>Transición</b> ¥	0 (25)	0 (50)	0,032

§: Media (DE) y se aplicó la prueba t de Student pareada. ¥: Mediana (RIC) y se aplicó la prueba U de Mann-Whitney pareada.

### 4.3.2 Preferencia

Entre los pacientes participantes en el estudio, el 49,2% (n=32/65) prefieren usar la ECCA, del grupo LG 15/33 (45,5%) participantes y 17/32 (53,1%) participantes del grupo GL prefieren continuar utilizando la intervención. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes que prefieren utilizar la ECCA y la proporción de pacientes que prefieren utilizar sólo el tratamiento estándar. Además, no hay asociación entre el orden de administración del tratamiento (p=0,441). En el análisis por subgrupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad, género, raza, comorbilidades, grado de esofagitis. Sin embargo, los pacientes obesos, con IMC mayor a 30, prefieren significativamente menos la ECCA que los pacientes no obesos (p=0,02). Como es de esperarse los participantes que presentaron eventos adversos con la ECCA, prefieren de forma significativa el tratamiento estándar (p= 0,0001).

### 4.3.3 Seguridad

Durante la realización del ensayo, se realizó seguimiento y medición permanente del tercer desenlace secundario del ensayo clínico, el cual está relacionado con los eventos adversos asociados o no asociados a la ECCA. En total, 29 participantes experimentaron algún evento adverso relacionado a la ECCA, de los cuales 13 obligaron a suspender la intervención (40,6%). Los eventos más frecuentes fueron: deslizamiento nocturno frecuente (n=13), exacerbación de síntomas de insuficiencia venosa (n= 10), inestabilidad

de la cama (n=5). En la tabla 6 se describe la frecuencia relativa de los eventos adversos.

**Tabla 6:** Frecuencia eventos adversos

<i><b>Evento adverso</b></i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Suspensión ECCA(n)</i>	<i>Porcentaje</i>
Deslizamiento nocturno	13	40,6	1	7,6
Insuficiencia venosa	10	31,2	5	50
Inestabilidad de la cama	5	15,6	4	80
Lumbalgia	3	9,3	2	66
Cervicalgía	1	3,1	1	100
Total	32	100		

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de eventos adversos en los dos grupos del estudio ( $p= 0,718$ ). El desarrollo de eventos adversos se asocia de forma estadísticamente significativa a la presencia de comorbilidades ( $p= 0,036$ ), y de insuficiencia venosa en miembros inferiores ( $p=0,0005$ ). Sin embargo, no se observó asociación con el número de comorbilidades, ni con otras variables en el análisis por subgrupos. Además, se observó una clara asociación entre el desarrollo de eventos adversos, y la preferencia por continuar con el tratamiento estándar y omitir la ECCA. No se presentaron eventos adversos serios relacionados con la ECCA. Sólo 1 paciente (1,5%) experimentó un evento adverso serio no relacionado con la ECCA que consistió en un síndrome de Stevens-Johnson asociado a la terapia farmacológica para una de sus comorbilidades.

#### **4.3.4 Seguimiento**

El seguimiento telefónico fue posible en el 100% de los pacientes aleatorizados y se completaron cerca de 350 llamadas de acuerdo al diagrama de seguimiento de la figura 6. La adherencia a la ECCA medida por registro fotográfico de las patas delanteras de la cama, fue del 88,3%. La figura 12 es una muestra de los registros fotográficos que se obtuvieron de algunos de los participantes del ensayo.

**Figura 12:** Muestra de la medición fotográfica de adherencia a la ECCA.

Se muestran 4 ejemplos de la medición de la adherencia a la intervención mediante registro fotográfico. El código alfanumérico de la esquina superior izquierda de cada fotografía corresponde al código asignado a cada paciente para respetar su privacidad. El número grabado en el prisma de madera corresponde al número de consecutivo de cada participante.





## 5. Discusión

El reflujo gastroesofágico es una condición clínica con alta prevalencia en la población adulta mundial<sup>34</sup>, alcanzando una prevalencia del 30% en población latinoamericana<sup>35</sup>. La enfermedad por reflujo gastroesofágico clásicamente se asocia a deterioro en la calidad de vida. Los síntomas nocturnos de reflujo gastroesofágico se encuentran con alta frecuencia, aumentando el tiempo de exposición acida, número de episodios de reflujo y por ende de complicaciones esofágicas o extra-esofágicas. El objetivo del tratamiento es mejorar la cicatrización, sintomatología y calidad de vida<sup>36</sup>, por lo que en la actualidad el estándar de oro para el tratamiento de la ERGE consiste en la supresión acida por medio del uso de inhibidores de bomba de protones<sup>12,22</sup>. Un metaanálisis de 59 estudios aleatorizados demostró un alivio sintomático estimado a 4 semanas de 0,73 (IC 95%: 0,69-0,75) en pacientes con esofagitis erosiva<sup>37,38</sup>. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja por presentar riesgo de sesgos. Dentro de los inhibidores de bomba de protones actualmente disponibles, la evidencia ha demostrado tasas de curación endoscópica a las 4 semanas superiores con el uso de esomeprazol 40mg día comparado con omeprazol 40mg día, con un OR de 1.84(IC 95%: 1,5-2,22)<sup>37,39</sup>. Sin embargo, algunos pacientes persisten sintomáticos, con deterioro significativo en su calidad de vida. Por lo que se ha investigado la utilidad del tratamiento complementario con medidas no farmacológicas, encontrando limitaciones metodológicas, con resultados inconsistentes entre los diferentes ensayos clínicos como se expone en una reciente revisión sistemática realizada por Castillo y colaboradores<sup>40</sup>. Por lo anterior, en la actualidad existe controversia acerca de su uso. Con respecto al uso de la elevación de la cabecera de la cama (ECCA) como medida antireflujo no farmacológica la evidencia es controversial, debido a resultados contradictorios, sin embargo, es necesario considerar que los ensayos clínicos disponibles presentan limitaciones metodológicas, por falta de aleatorización, tiempo de seguimiento corto o muestras de tamaño reducido, por lo que la

recomendación de la Asociación Americana de Gastroenterología de usar la ECCA es de fuerza moderada con bajo nivel de evidencia<sup>12-15</sup> Por lo anterior se desarrollo un ensayo clínico aleatorizado controlado cruzado en una población de adultos colombianos asistentes a la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores con el fin de dar una recomendación acerca del uso de la ECCA. Previamente Stanciu y colaboradores<sup>16</sup> observaron que la ECCA con bloques de 28cm pueden disminuir el tiempo de exposición acida, aumentar la velocidad de aclaramiento acido, y probablemente disminuir los síntomas, no obstante, el tiempo de seguimiento fue muy corto, no existió aleatorización, lo que hace difícil extrapolar los resultados a la población general. Johnson y colaboradores<sup>17</sup> en 1981 encontraron aumento en la velocidad de depuración acida, sin disminuir el número de episodios de reflujo en 10 pacientes. Sin embargo, Hamilton y colaboradores<sup>19</sup>, no encontraron disminución en la exposición acida, ni mejoría clínica con el uso de la ECCA durante un periodo de 3 días. Harvey y colaboradores<sup>20</sup> en 1987 encontraron que la ECCA mejora la respuesta a la supresión de secreción acida con bloqueadores del receptor de histamina 2. Al revisar la literatura no se encontraron estudios que evalúen el efecto de la ECCA como terapia complementaria al tratamiento estándar con inhibidores de la bomba de protones. En nuestro ensayo clínico se observó una disminución promedio de 1,2 puntos en la evaluación en los síntomas de reflujo gastroesofágico con la escala validada RDQ asociado al uso de la elevación de la cabecera de la cama más el tratamiento estándar en el 70% de los participantes, en comparación con solo el tratamiento estándar, confiriendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0002$  IC 95% -2,033 a -0,6225) entre los dos tratamientos. No se encontró diferencias en la respuesta a la ECCA en el análisis estratificado. No se documentó efecto de la ECCA sobre la calidad de vida de los participantes al evaluar el puntaje SF 36. Sin embargo, parece tener efecto sobre los dominios transicional y rol emocional lo cual podría explicarse por un efecto motivacional positivo no de la intervención farmacológica sino de la inclusión en el brazo activo de la intervención no farmacológica. En estudios previos se han reportado eventos adversos como el deslizamiento recurrente del paciente en su cama sin llegar a la caída de la misma y problemas sexuales leves asociados a la posición de la cama, aunque estos últimos fueron resueltos rápidamente<sup>20</sup>. En nuestro trabajo se encontró un porcentaje de

eventos adversos asociados a la intervención que es mayor que el reportado en los ensayos clínicos previamente publicados<sup>16-21</sup>, desarrollándose eventos adversos en el 44,6%, siendo el más frecuente el deslizamiento recurrente del paciente en su cama sin llegar a la caída de la misma (40,6%), sin embargo, solo un paciente suspendió por esta razón. A diferencia de estudios previos, no se encontraron problemas sexuales reportados espontáneamente por los participantes. En ensayos previamente publicados, no se encontró reporte de eventos adversos como el desarrollo de síntomas de insuficiencia venosa, en nuestro estudio 10 participantes los desarrollaron, llevando a la suspensión del tratamiento en el 50%. El alto número de eventos adversos con respecto a estudios previos puede ser explicado por el diseño experimental del presente estudio, que explícitamente sitúa la medición de esta variable como desenlace, lo cual conlleva un mayor esfuerzo invertido por parte de los investigadores en la búsqueda activa y reporte de eventos adversos. Es de resaltar la baja adherencia farmacológica a la terapia para ERGE, la cual fue del 44,1% medida por la prueba de Morisky-Green-Levine, herramienta validada y ampliamente utilizada para evaluar experimentalmente la adherencia terapéutica en diferentes patologías<sup>32</sup>. Lo anterior contrasta con una adherencia a la ECCA del 88,3%, corroborada por registros fotográficos (figura 12). Igualmente, llama la atención como parte de las características basales de los pacientes (tabla 4), peores puntajes medios tanto del cuestionario RDQ ( $3,9 \pm 1,04$ ) al compararlos con puntajes equivalentes en otras poblaciones en las que se ha encontrado una media y desviación estándar del RDQ de  $3,3 \pm 1,0$  para población. Esta diferencia puede ser entendida como reflejo de una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes reclutados en el presente ensayo clínico, en relación con los criterios de inclusión, por la presencia de síntomas nocturnos con impacto en la calidad del sueño a pesar de la terapia farmacológica estándar para la ERGE.

## 6. Conclusiones y recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

- I. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una enfermedad frecuente en la población de adultos a nivel mundial, que afecta de forma importante la calidad de vida y desempeño laboral de los pacientes, siendo mayor el compromiso cuando se presentan síntomas nocturnos.
- II. El estándar de oro en la actualidad está basado en la supresión de la secreción acida a través del uso de inhibidores de bomba de protones 2 veces al día
- III. El uso de la elevación de la cabecera de la cama (ECCA) más el tratamiento estándar disminuye de forma significativa los síntomas de reflujo gastroesofágico comparado con el uso único de tratamiento estándar
- IV. El uso de la elevación de la cabecera de la cama no demostró tener efecto sobre la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, parece existir efecto sobre los dominios transicional y rol emocional, lo cual podría explicarse por un efecto motivacional positivo no de la intervención farmacológica sino de la inclusión en el brazo activo de la intervención no farmacológica.
- V. La elevación de la cabecera de la cama se asocia al desarrollo de eventos adversos, en su gran mayoría leves, siendo el más frecuente el deslizamiento recurrente.
- VI. Se observó mayor adherencia al uso de la elevación de la cabecera de la cama, en contraste con la baja adherencia al tratamiento estándar con inhibidores de bomba de protones
- VII. Se requieren de nuevos estudios que evalúen el efecto de la elevación de la cabecera de la cama, sobre las erosiones esofágicas.

- VIII. Es posible implementar diseños experimentales complejos en el marco de los trabajos de grado para especialidades clínicas, aunque esto implique que el período de tiempo necesario para culminar el proceso investigativo sea superior a los tres períodos académicos por los que debe cursar un residente de medicina interna.

## 6.2 Limitaciones

- I. En el presente estudio no se realizó medición de las modificaciones en el tiempo de exposición acida, o número de episodios a través de pHmetría.
- II. El tamaño de la muestra podría haber sido mayor si se realizara un estudio en paralelo
- III. La gran mayoría de los participantes presentaban esofagitis leve A-B según la clasificación de los Ángeles, por lo que no se conoce el efecto en pacientes con esofagitis grado C-D.

## 6.3 Recomendaciones

- I. Se recomienda el uso de la elevación de la cabecera de la cama como tratamiento complementario de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- II. No se recomienda el uso de la elevación de la cabecera de la cama como tratamiento complementario de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con insuficiencia venosa.
- III. Desarrollar un ensayo clínico que permita evaluar el efecto de la elevación de la cabecera sobre las erosiones esofágicas.
- IV. Desarrollar un ensayo clínico que permita evaluar la seguridad de la elevación de la cabecera en pacientes con enfermedad crónica de la columna vertebral.
- V. Desarrollar un fondo económico real por el departamento de Medicina Interna y la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia que permita fomentar y apoyar el desarrollo de investigación.



# Anexo A: Formato estandarizado de llamada

## Formato estandarizado de llamada

Elevación de la Cabecera de la Cama  
en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (IBELGA Study)

### Instrucciones:

Buenos días señor(a) \_\_\_\_\_

Mi nombre es \_\_\_\_\_, soy médico, residente de medicina interna y le hablo de parte de la Clínica Fundadores. De acuerdo con su última endoscopia del \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_, usted sufre de esofagitis grado \_\_\_ y esto le hace candidato para probar un tratamiento complementario que le está ofreciendo la Universidad Nacional de Colombia y la Clínica Fundadores sin ningún costo.

Para saber si usted puede hacer parte o no de este ensayo clínico, es necesario que yo le haga unas preguntas cortas acerca de sus síntomas.

### El participante no cumple criterios de inclusión:

Señor(a) \_\_\_\_\_, este tratamiento está dirigido a pacientes quienes a pesar de un tratamiento óptimo con medicamentos, continúan con síntomas nocturnos y alteración del sueño asociada al reflujo. Usted afortunadamente no hace parte de este grupo de pacientes tan sintomáticos, de tal manera que en el momento no es necesario incluirlo en el estudio. Le agradezco por su colaboración y por su tiempo.

### El participante cumple uno o más criterios de exclusión:

Señor(a) \_\_\_\_\_, esta característica por la cual le acabo de preguntar puede confundir los resultados en el momento de determinar si el uso de los bloques es útil para el control de sus síntomas. Por este motivo, en el momento no estamos incluyendo pacientes con esta característica. Lo anterior no significa que no le vaya a servir de nada elevar la cabecera de la cama. Luego de terminar el ensayo clínico dentro de 4 meses, se le informará a usted y a otros pacientes si esta intervención es efectiva o no y si valdría la pena utilizarla. Le agradezco por su colaboración y por su tiempo.

### El participante cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

Señor(a) \_\_\_\_\_, usted cumple con todas las características para participar en este ensayo clínico. A continuación le diré en qué consiste esta terapia complementaria para el reflujo y usted me dirá si desea recibirla o no.

El tratamiento se denomina elevación de la cabecera de la cama. En la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores disponemos de bloques de madera de 20 x 18 cm, diseñados especialmente para ser colocados en cada pata delantera de la cama. Esto ofrece una inclinación de entre 5 y 6 grados, dependiendo del largo de la cama. Lo que se busca es que usted duerma todas las noches con esta inclinación durante un período de 6 semanas, y luego de este período nosotros evaluaremos si el tratamiento fue efectivo o no para disminuir sus síntomas de reflujo. ¿Le interesa participar?.

## Anexo A: Formato estandarizado de llamada (continuación)

(Si a la persona no le interesa participar, se le informa al paciente que en caso de cambiar de opinión puede solicitar su inclusión directamente en el Departamento de Gastroenterología de la Clínica Fundadores. A continuación se le agradece al paciente por su colaboración y por su tiempo).

(Si a la persona le interesa participar, se completa el resto del Formato de Datos Básicos y luego de completado, se verifica en la lista de asignación aleatoria si el paciente empieza con la elevación de la cabecera de la cama (ECCA) o con la inclinación que viene recibiendo)

### **El participante empieza con la ECCA:**

Señor(a) \_\_\_\_\_, verificando su asignación al azar, usted pertenece al grupo de pacientes que comienzan el ensayo clínico utilizando los bloques de madera durante 6 semanas. Puede pasar al Sexto piso de la Clínica Fundadores, en la Unidad de Gastroenterología a recoger los dos bloques de madera y allí se le pedirá el favor de que diligencie dos pequeños cuestionarios acerca de sus síntomas de reflujo. Asegúrese de pasar en los siguientes horarios (Lunes a viernes de 8 am a 4 pm y sábados de 8 am a medio día). Cuando llegue allí puede preguntar por la enfermera Eliana Cárdenas. Deme su correo electrónico para enviarle un permiso de ingreso a la Clínica firmado por el doctor Otero, con el fin de agilizar su ingreso el día en que decida pasar a recoger los bloques de madera.

### **El participante empieza con la inclinación habitual:**

Señor(a) \_\_\_\_\_, verificando su asignación al azar, usted pertenece al grupo de pacientes que comienzan el ensayo clínico durmiendo con la inclinación usual, la que usted viene utilizando hasta ahora. Le estaré haciendo seguimiento telefónico cada 3 semanas y luego de 6 semanas le estaré informando cuándo puede usted pasar a recoger los bloques de madera. En el momento es necesario que usted llene dos cortos cuestionarios acerca de sus síntomas de reflujo, de tal manera que posteriormente podamos comparar sus respuestas a lo largo del tiempo. Deme su correo electrónico para enviarle los cuestionarios de síntomas. Usted los puede imprimir, diligenciar y enviar sus respuestas escaneadas a vuelta de correo, o bien puede fotografiarlas y enviarlas por Whatsapp al siguiente número: \_\_\_\_\_. Sólo a partir de que usted envíe sus respuestas, comienzan a contarse las 6 semanas antes de que pueda reclamar los bloques de madera.

**Gracias por su colaboración y por su tiempo**



## Anexo B: Indicaciones al paciente

Señor(a) participante del estudio:

Usted ha recibido dos prismas de madera con dimensiones 20 x 18 cm, los cuales tienen impreso un número secuencial que ha sido asignado a cada participante.

Debe colocar cada uno de los prismas de madera debajo de cada una de las patas delanteras de su cama, de tal manera que la cabecera de la cama quede elevada del suelo (Ver **Figura**). Con el fin de que la altura sea la adecuada (20 cm), tenga en cuenta que la línea negra en cada prisma debe estar en contacto con el suelo y que el punto rojo en la parte superior corresponde al punto de apoyo de la cama sobre cada prisma. Durante las seis semanas del estudio, usted debe dormir cada noche en la cama en la cual ha puesto los prismas de madera.

Por favor reporte al investigador inmediatamente si alguno de los prismas sufre daño grave o deterioro, con el fin de reemplazarlos oportunamente. Para ello debe proporcionar telefónicamente el número impreso en los prismas de madera (Teléfono: 3178755369). Igualmente, se le solicita el favor de que tome nota de cualquier efecto adverso que usted sufra como consecuencia del uso de los prismas, y que informe estos eventos adversos a los investigadores verbalmente al finalizar las 6 semanas del estudio.



**Figura:** Dibujo esquemático de la correcta posición de los prismas de madera que le fueron dados



## Anexo C: Variables de estudio

Variable	Definición	Tipo	Unidad de medida	Rango
Edad	Fecha de diligenciamiento – fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años de edad	≥ 18
Sexo	Masculino o femenino	Cualitativa categórica	-	-
Raza	Mestizo, afro-descendiente, caucásico, otra	Cualitativa categórica	-	-
IMC	Peso/Talla <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>	≥ 0
Comorbilidades	Otras enfermedades del paciente	Cualitativa categórica	-	-
Duración de los síntomas	Tiempo desde el inicio del primer síntoma de ERGE	Cuantitativa continua	Años	≥ 1
Los Ángeles	Clasificación de la esofagitis (A, B, C ó D)	Cualitativa categórica	-	-
Uso crónico de somníferos	Porcentaje de pacientes con consumo estable de ansiolíticos, hipnóticos o antihistamínicos durante un período ≥ 3 meses antes del reclutamiento en el estudio	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Almohadas	Número de almohadas que el paciente habitualmente usa para dormir	Cuantitativa discreta	Almohadas	0-5
Tazas diarias de café	Número diario de tazas de café que el paciente consume habitualmente	Cuantitativa discreta	Taza	0 - 3
Número de días con problemas de sueño	Número de días con insomnio de conciliación o de despertar temprano, en los últimos 7 días antes del reclutamiento al estudio	Cuantitativa discreta	Días	0 - 7
Medicamentos para ERGE	Fármacos para ERGE que recibe continuamente el paciente	Cualitativa categórica	-	-
Adherencia farmacológica	Porcentaje de pacientes con una prueba de Morinsky-Green-Levine negativa para mala adherencia	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Consumo de antiácidos	Consumo de medicamentos antiácidos (hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio) en tabletas o en suspensión, en donde una dosis corresponde a una tableta o a una cucharada de suspensión	Cuantitativa discreta	dosis/semana	≥ 0
RDQ	Puntaje del cuestionario RDQ (Suma de los puntajes individuales de cada uno de los 12 ítems del cuestionario, dividida entre 12)	Cuantitativa continua	Punto	0 - 6
SF-36	Puntaje del cuestionario SF-36, por cada dominio y el promedio de los 9 dominios	Cuantitativa continua	Punto	0-100
Preferencia del paciente	Proporción de pacientes que prefirieron la ECCA o el tratamiento estándar, luego de finalizados las 14 semanas del estudio	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Adherencia a la ECCA	Porcentaje de pacientes que reportaron una suspensión de la ECCA o que no hicieron envío de la fotografía de seguimiento	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Eventos adversos	Porcentaje de pacientes que reportaron o en quienes fue observado cualquier efecto adverso durante el estudio	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100

Eventos adversos asociados a la intervención	Porcentaje de pacientes que reportaron o en quienes fue observado cualquier efecto adverso durante el estudio y este se atribuyó a la intervención no farmacológica	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Eventos adversos serios	Porcentaje de pacientes que reportaron o en quienes fue observado cualquier efecto adverso durante el estudio y el evento requirió atención médica	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100
Suspensión por evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron o en quienes fue observado cualquier efecto adverso durante el estudio y el evento condujo a la suspensión de la intervención no farmacológica	Cuantitativa continua	Porcentaje	0-100

# Anexo D: Consentimiento informado

## INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

- Objetivo del proyecto: Determinar la efectividad de la elevación de la cabecera de la cama en el tratamiento de los síntomas de reflujo y el impacto de la intervención en la calidad de vida de pacientes con reflujo gastroesofágico nocturno sintomático.
- Justificación del proyecto: La elevación de la cabecera de la cama, como medida antirreflujo no farmacológica y de bajo costo, actualmente está recomendada, pero su impacto clínico en pacientes con reflujo nocturno aún es incierto debido a falta de consistencia y limitaciones metodológicas en los diferentes estudios.
- Procedimientos a realizarse:
  - Diligenciamiento de cuestionarios validados al inicio y final del estudio
  - Elevación de la cabecera de la cama con bloques estándar en madera de 20 cm de altura
- Molestias o riesgos esperados: Ninguno
- Posibles beneficios: Se aportará conocimiento útil que permita generar una recomendación local acerca del tratamiento no farmacológico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y modificar la actual recomendación de las guías internacionales.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_, identificado(a) con el documento de identidad número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto participar en el estudio "Elevación de la cabecera de la cama en enfermedad por reflujo gastroesofágico" y certifico que:

1. He leído y comprendido el apartado INFORMACIÓN DEL ESTUDIO y se me ha ofrecido la oportunidad de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación.
2. Tengo libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que ello implique perjuicios para mi cuidado y tratamiento.
3. Me han dado garantía de que se respetará mi derecho a la privacidad, al mantener la confidencialidad de los datos de mi historia clínica.

4. Se han comprometido a proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar mi voluntad para continuar participando.
5. Me han dado garantía de que se respetará mi derecho legal a tratamiento médico en el caso de daños causados por la investigación que me afecten directamente.
6. Me han dado garantía de que, en caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o de la institución responsable de la misma.

Firmas:

_____	_____	_____
Sujeto de investigación	Testigo 1	Testigo 2
	Nombre:	Nombre:
	Dirección:	Dirección:

## Anexo E: Pruebas de normalidad

Variable	n	W	P	Media	DE	Mediana	RIC	Normal
Edad (años)	65	0,9748	0,207	55,5	10,6	-	-	Sí
Almohadas	65	0,7600	0,000	-	-	2,0	1,0	No
Años ERGE	65	0,8292	0,000	-	-	5,0	8,0	No
Noches insomnio	65	0,7449	0,000	-	-	4,0	2,0	No
Noches nocturia	65	0,7721	0,000	-	-	4,0	7,0	No
Tazas café	65	0,8239	0,000	-	-	1,0	2,0	No
Peso (Kg)	64	0,9654	0,070	64,6	11,5	-	-	Sí
Talla (cm)	64	0,9701	0,122	160,4	7,9	-	-	Sí
IMC (Kg/m2)	64	0,9366	0,002	-	-	24,6	4,2	No
RDQ-L	39	0,9834	0,823	0,09	1,26	-	-	Sí
RDQ-G	39	0,9717	0,424	-1,24	1,22	-	-	Sí
SF36-L	38	0,9697	0,385	-0,3	17,7	-	-	Sí
SF36-G	38	0,9100	0,005	-	-	3,6	16,5	No
FF-L	38	0,7809	0,000	-	-	0	15	No
FF-G	38	0,9212	0,012	-	-	0	15	No
RF-L	38	0,8917	0,002	-	-	0	25	No
RF-G	38	0,8556	0,000	-	-	0	0	No
DC-L	38	0,9610	0,205	-3,4	26,8	-	-	Sí
DC-G	38	0,9648	0,270	7,6	26,8	-	-	Sí
SG-L	38	0,9533	0,115	0,8	10,6	-	-	Sí
SG-G	38	0,9646	0,268	4,3	19,5	-	-	Sí
VT-L	38	0,8593	0,000	-	-	0	20	No
VT-G	38	0,8563	0,000	-	-	0	15	No
FS-L	38	0,9564	0,145	-1,6	20,1	-	-	Sí
FS-G	38	0,9674	0,327	7,2	24,0	-	-	Sí
RE-L	38	0,7670	0,000	-	-	0	0	No
RE-G	38	0,7560	0,000	-	-	0	0	No
SM-L	38	0,9638	0,252	-1,3	14,9	-	-	Sí
SM-G	38	0,8558	0,000	-	-	-4	16	No
Trans-L	38	0,9198	0,010	-	-	0	50	No
Trans-G	38	0,8589	0,000	-	-	0	25	No

W: Estadístico W de Shapiro-Wilk; DS: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil. RDQ y SF36 corresponden a los cambios en los respectivos puntajes entre períodos. Las 18 últimas variables de la tabla corresponden a los cambios en los dominios del cuestionario SF-36 entre períodos. Las variables finalizan con L y G para denotar cada uno de los períodos del estudio cruzado





## Anexo F: Análisis de subgrupos

Subgrupo	Total (n=39)	Disminución RDQ > 10% con ECCA		p
		Si	No	
Mujer, n (%)	30(77)	21 (70)	9 (30)	1
Mestizo, n (%)	38 (97,4)	26 (68,4)	12 (31,6)	1
Edad				0,572
< 40 años	3 (7,6)	3 (100)	0 (0)	
40-49 años	7 (17,9)	6 (85,7)	1 (14,3)	
50-59 años	15 (38,5)	9 (60)	6 (40)	
60-69 años	12 (31,6)	8 (66,6)	4 (33,3)	
≥70 años	2 (5,1)	1 (50)	1 (50)	
Grado de esofagitis (Los Ángeles)				0,079
A	31 (79,5)	24 (77,4)	7 (22,6)	
B	8 (20,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	
Comorbilidades				0,040
Síndrome de intestino irritable (%)	4 (10,2)	3 (75)	1 (25)	1
Ansiedad (%)	4 (10,2)	3 (75)	1 (25)	1
Depresión (%)	5 (12,8)	4 (80)	1 (20)	1
Fibromialgia (%)	3 (7,7)	3 (100)	0 (0)	0,539
Insuficiencia venosa (%)	6 (15,4)	4 (66,7)	2 (33,3)	1
Obesidad (%)	3 (7,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	1
Escoliosis/espondiloartrosis (%)	2 (5,1)	2 (100)	0 (0)	1
Artrosis (%)	3 (7,7)	3 (100)	0 (0)	0,539
Hipertensión arterial (%)	9 (23,1)	6 (66,7)	3 (33,3)	1
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)	1 (2,7)	1 (100)	0 (0)	1
Hipotiroidismo (%)	7 (17,9)	5 (71,4)	2 (28,6)	1
Usuario de IBP (%)	32 (82,1)	23 (71,9)	9 (28,1)	0,654
Omeprazol(%)	7 (17,9)	6 (85,7)	1 (14,2)	0,403
Esomeprazol(%)	22 (56,4)	15 (68,2)	7 (31,8)	0,872
Lanzoprazol(%)	3 (7,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	1
Usuario de alginato de sodio (%)	8 (20,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,682
Adherencia a farmacoterapia para ERGE (%)	18 (46,2)	13 (72,2)	5 (27,7)	1
Almohadas				0,188

<b>1</b>	11 (28,2)	8 (72,7)	3 (27,2)	
<b>2</b>	24 (61,5)	18 (75)	6 (25)	
<b>≥ 3</b>	4 (10,3)	1 (25)	3 (75)	
<b>Tazas diarias de café (195 mL/taza)</b>				0,206
<b>0</b>	18 (46,1)	15 (83,3)	3 (16,7)	
<b>1</b>	10 (25,6)	6 (60)	4 (40)	
<b>2</b>	8 (20,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	
<b>3</b>	3 (7,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				1
<b>&lt; 20</b>	4 (10,3)	3 (75)	1 (25)	
<b>20-24</b>	18 (46,1)	12 (66,7)	6 (33,3)	
<b>25-29</b>	14 (35,9)	10 (71,4)	4(28,6)	
<b>≥ 30</b>	3 (7,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>RDQ1 (puntaje)</b>				0,091

Frecuencia (%) y se aplicó la prueba exacta de Fisher, no se utilizó Chi cuadrado por el bajo número de n esperado en subgrupos de la tabla de contingencia. La tabla muestra el análisis del cambio en el puntaje RDQ  $\geq$  10% según los subgrupos.

Subgrupo	Total (n=62)	Preferencia ECCA		p
		Si	No	
<b>Mujer, (%)*</b>	51	25(49)	26 (51)	0,379
<b>Edad</b>	62			1,862
< 40 años	4	2(50)	2(59)	
40-49 años	14	5(35,7)	9(64,3)	
50-59 años	23	12(52,2)	11(47,8)	
60-69 años	15	10(66,7)	5(33,3)	
≥70 años	6	3(50)	3(50)	
<b>Grado de esofagitis (Los Ángeles)</b>				1,572
A	50	26(52)	24(48)	
B	11	6(54,5)	5(45,5)	
C	0	0	0	
D	1	0(0)	1(100)	
<b>Comorbilidades</b>	53	26(49,1)	27(50,9)	0,475
Síndrome de intestino irritable (%)	8	4(50)	4(50)	1
Ansiedad (%)	7	1(14,3)	6(85,7)	1
Depresión (%)	8	4(50)	4(50)	1
Fibromialgia (%)	9	3(33,3)	6(66,7)	0,293
Insuficiencia venosa (%)	11	4(36,4)	7(63,6)	0,264
Obesidad (%)	8	1(12,5)	7(87,5)	0,021
Escoliosis/espondiloartrosis (%)	5	2(40)	3(60)	0,666
Artrosis (%)	9	2(22,2)	7(77,8)	0,076
Hipertensión arterial (%)	11	8(72,7)	3(27,3)	0,185
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)	2	0(0)	2(100)	0,230
Hipotiroidismo (%)	10	5(50)	5(50)	1
<b>Almohadas</b>				0,113
1	23	8(34,8)	15(65,2)	
2	34	20(58,8)	14(41,2)	
≥3	5	4(80)	1(20)	
<b>IMC (Kg/m2)</b>				0,126
< 20	4	4(100)	0(0)	
20-24	30	16(53,3)	14(46,7)	
25-29	19	11(57,9)	8(42,1)	
≥ 30	7	1(14,3)	6(85,7)	

Frecuencia (%) y se aplicó la prueba exacta de Fisher, no se utilizó Chi cuadrado por el bajo número de n esperado en subgrupos de la tabla de contingencia.\* se aplicó prueba de  $\chi^2$ . La tabla muestra el análisis de la preferencia según los subgrupos.

Subgrupo	Total (n=39)	Reducción > 10% SF 36		p
		Si	No	
<b>Mujer, n (%)</b>	29	12(41,4)	17(58,6)	1
<b>Edad</b>				0,936
< 40 años	2	1(50)	1(50)	
40-49 años	7	3(42,9)	4(57,1)	
50-59 años	15	5(33,3)	10(66,7)	
60-69 años	12	6(50)	6(50)	
≥70 años	2	1(50)	1(50)	
<b>Grado de esofagitis (Los Ángeles)</b>				0,243
A	30	11(36,7)	19(63,3)	
B	8	5(62,5)	3(37,5)	
C	0	0	0	
D	0	0	0	
<b>Comorbilidades</b>				1
Síndrome de intestino irritable (%)	3	3(100)	0(0)	0,066
Ansiedad (%)	4	3(75)	1(25)	0,291
Depresión (%)	5	2(40)	3(60)	1
Fibromialgia (%)	3	2(66,7)	1(33,3)	0,562
Insuficiencia venosa (%)	6	2(33,3)	4(66,7)	1
Obesidad (%)	3	2(66,7)	1(33,3)	0,562
Escoliosis/espondiloartrosis (%)	2	0(0)	2(100)	0,499
Artrosis (%)	3	2(66,7)	1(33,3)	0,562
Hipertensión arterial (%)	9	5(55,6)	4(44,4)	0,450
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)	1	0(0)	1(100)	1
Hipotiroidismo (%)	7	2(28,6)	5(71,4)	0,675
<b>Almohadas</b>				0,432
1	10	2(20)	8(80)	
2	24	10(41,7)	14(58,3)	
≥3	4	4(100)	0(0)	
<b>IMC (Kg/m2)</b>				0,450
< 20	4	3(75)	1(25)	
20-24	17	6(35,3)	11(64,7)	
25-29	14	5(35,7)	9(64,3)	
≥ 30	3	2(66,7)	1(33,3)	

Frecuencia (%) y se aplicó la prueba exacta de Fisher, no se utilizó Chi cuadrado por el bajo número de n esperado en subgrupos de la tabla de contingencia. La tabla muestra el análisis del cambio en el puntaje SF 36 ≥ 10% según los subgrupos

# **Anexo G: Formatos de captura de información**

En este anexo se adjuntan los formatos diseñados para recoger las variables del ensayo clínico, que son los siguientes:

- Formulario de datos básicos
- Cuestionario RDQ
- Cuestionario SF-36

## Formulario de datos básicos

Elevación de la Cabecera de la Cama  
en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (IBELGA Study)

No. Consecutivo

### Instrucciones:

Por favor diligencie todos los campos con letra legible.

1. Código alfa-numérico del participante: \_\_\_\_\_
2. Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_ Raza: Mestizo \_\_\_ Caucásico \_\_\_ Otra \_\_\_
3. Teléfono celular: \_\_\_\_\_ Teléfono fijo: \_\_\_\_\_
4. Dirección de residencia: \_\_\_\_\_
5. Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
6. Fecha de diligenciamiento (dd/mm/aa): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
7. Criterios de inclusión:
 

Erosiones esofágicas en la endoscopia (anote el grado de esofagitis)	Sí: ___ No: ___
Pirosis retroesternal con duración $\geq 3$ meses	Sí: ___ No: ___
Pirosis y/o regurgitación $\geq 3$ noches por semana	Sí: ___ No: ___
Insomnio o pobre calidad de sueño asociada a ERGE con duración $\geq 1$ mes	Sí: ___ No: ___
Insomnio o pobre calidad de sueño asociada a ERGE $\geq 3$ noches por semana	Sí: ___ No: ___
8. Criterios de exclusión:
 

Úlcera péptica en la endoscopia	Sí: ___ No: ___
Cirugía gastrointestinal alta previa (excepto colecistectomía)	Sí: ___ No: ___
Mujeres lactando o embarazadas	Sí: ___ No: ___
Trabajador nocturno (12 am - 6 am)	Sí: ___ No: ___
SAHOS, EPOC o necesidad de oxígeno nocturno	Sí: ___ No: ___
Ortopnea	Sí: ___ No: ___
Síndrome de piernas inquietas	Sí: ___ No: ___
Consumo de más de 3 tazas de café al día	Sí: ___ No: ___
Plan de viaje a más de 3 zonas horarias en las próximas 6 semanas	Sí: ___ No: ___
Medicación para el sueño de reciente inicio (< 3 meses)	Sí: ___ No: ___
Medicación para el sueño crónica pero en plan de suspensión o incremento	Sí: ___ No: ___
9. Comorbilidades generales del paciente:
 

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_
10. Comorbilidades psiquiátricas del paciente: \_\_\_\_\_

- 11. ¿Cuánto tiempo lleva presentando síntomas de ERGE? \_\_\_\_\_
- 12. Número de días con insomnio o baja calidad del sueño por ERGE en la última semana: \_\_\_\_\_
- 13. ¿Cuántas noches a la semana se levanta el paciente a orinar? \_\_\_\_\_
- 14. ¿Con cuántas almohadas duerme el paciente? \_\_\_\_\_
- 15. Dosis de medicamentos para el sueño que consume el paciente:  
\_\_\_\_\_
- 16. Número de tazas diarias de café que consume el paciente habitualmente: \_\_\_\_\_
- 17. Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_
- 18. Medicamentos para el ERGE que recibe el paciente:

Fármaco	Dosis (en mg o cucharadas)	Intervalo (en horas)
Omeprazol		
Esomeprazol		
Lanzoprazol		
Pantoprazol		
Alginato de sodio		

- 19. Con respecto a los medicamentos de la tabla:
  - ¿Se le olvida tomarlos alguna vez? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
  - ¿Es descuidado(a) con el horario en el que debe tomarlos? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
  - ¿Los suspende cuando se siente bien? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
  - ¿Los suspende cuando le sientan mal? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
- 20. Dosis de antiácidos (hidróxido de aluminio o magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio) en la última semana (en tabletas o cucharadas): \_\_\_\_\_

**Evaluación post-intervención (6 semanas):**

Por favor diligencie todos los campos con letra legible.

- 1. Fecha de diligenciamiento (dd/mm/aa): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 2. ¿Cuántos días dejó el paciente de usar la elevación de la cabecera de la cama? \_\_\_\_\_
- 3. ¿Cuáles fueron las razones para que el paciente abandonara la intervención?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 4. ¿Tuvo el paciente algún evento adverso durante estas 6 semanas? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
- 5. ¿Requirió el paciente atención médica para solucionar el evento adverso? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_
- 6. ¿Está el evento adverso asociado a la intervención? Sí: \_\_\_ No: \_\_\_

**Evaluación final del ensayo clínico (14 semanas):**

Por favor deje que el paciente lea y responda lo siguiente.

1. Teniendo en cuenta el comportamiento de sus síntomas de reflujo gastroesofágico en estas últimas 14 semanas ¿Cuál de las siguientes afirmaciones considera cierta?
  - A. Prefiero dormir con los bloques de madera proporcionados para elevar la cabecera de la cama
  - B. Prefiero dormir sin los bloques de madera proporcionados para elevar la cabecera de la cama

**Gracias por su tiempo**



## Cuestionario RDQ

Elevación de la Cabecera de la Cama  
en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (IBELGA Study)

No. Consecutivo

### Instrucciones:

Por favor responda cada pregunta marcando UNA casilla por fila

#### 1. Teniendo en cuenta sus síntomas en los últimos 7 días, ¿qué tan a menudo tuvo usted lo siguiente?

	No lo tuvo	Menos de un día a la semana	1 día a la semana	2-3 días a la semana	4-6 días a la semana	A diario
a) Una sensación de ardor detrás de su esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Dolor detrás de su esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Una sensación de ardor en la boca del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Un dolor en la boca del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Un sabor a ácido en su boca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Un desagradable movimiento de material hacia arriba desde el estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 2. Teniendo en cuenta sus síntomas en los últimos 7 días, ¿cómo calificaría usted lo siguiente?

	No lo tuvo	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado a grave	Grave
g) Una sensación de ardor detrás de su esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Dolor detrás de su esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Una sensación de ardor en la boca del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Un dolor en la boca del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Un sabor a ácido en su boca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Un desagradable movimiento de material hacia arriba desde el estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Cuestionario de Salud SF-36

Elevación de la Cabecera de la Cama  
en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (IBELGA Study)

No. Consecutivo

### Instrucciones:

Por favor marque UNA sola respuesta

#### 1. En general, usted diría que su salud es:

- 1) Excelente      2) Muy buena      3) Buena      4) Regular      5) Mala

#### 2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1) Mucho mejor ahora que hace un año  
2) Algo mejor ahora que hace un año  
3) Más o menos igual que hace un año  
4) Algo peor ahora que hace un año  
5) Mucho peor ahora que hace un año

#### 3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

#### 9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

**10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?**

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

**11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?**

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

**12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?**

- 1) Sí, me limita mucho      2) Sí, me limita un poco      3) No, no me limita nada

**Instrucciones:**

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas:

**13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

- 1) Sí      2) No

**14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?**

- 1) Sí      2) No

**15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

- 1) Sí      2) No

**16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para realizar su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?**

- 1) Sí      2) No

**17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1) Sí      2) No

**18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1) Sí      2) No

**19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1) Sí            2) No

**20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

- 1) Nada            2) Un poco            3) Regular            4) Bastante            5) Mucho

**21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las últimas 4 semanas?**

- 1) No, ninguno  
2) Sí, muy poco  
3) Sí, un poco  
4) Sí, moderado  
5) Sí, mucho  
6) Sí, muchísimo

**22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

- 1) Nada            2) Un poco            3) Regular            4) Bastante            5) Mucho

**Instrucciones:**

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas.

En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

**23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?**

- 1) Siempre            2) Casi siempre            3) Muchas veces            4) Algunas veces            5) Sólo alguna vez            6) Nunca

**24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?**

- 1) Siempre            2) Casi siempre            3) Muchas veces            4) Algunas veces            5) Sólo alguna vez            6) Nunca

**25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?**

- 1) Siempre            2) Casi siempre            3) Muchas veces            4) Algunas veces            5) Sólo alguna vez            6) Nunca

**26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?**

- 1) Siempre            2) Casi siempre            3) Muchas veces            4) Algunas veces            5) Sólo alguna vez            6) Nunca

**27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Muchas veces    4) Algunas veces    5) Sólo alguna vez    6) Nunca

**28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Muchas veces    4) Algunas veces    5) Sólo alguna vez    6) Nunca

**29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Muchas veces    4) Algunas veces    5) Sólo alguna vez    6) Nunca

**30. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Muchas veces    4) Algunas veces    5) Sólo alguna vez    6) Nunca

**31. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Muchas veces    4) Algunas veces    5) Sólo alguna vez    6) Nunca

**32. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

- 1) Siempre    2) Casi siempre    3) Algunas veces    4) Sólo alguna vez    5) Nunca

**Instrucciones:**

Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases:

**33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas**

- 1) Totalmente cierta    2) Bastante cierta    3) No lo sé    4) Bastante falsa    5) Totalmente falsa

**34. Estoy tan sano como cualquiera**

- 1) Totalmente cierta    2) Bastante cierta    3) No lo sé    4) Bastante falsa    5) Totalmente falsa

**35. Creo que mi salud va a empeorar**

- 1) Totalmente cierta    2) Bastante cierta    3) No lo sé    4) Bastante falsa    5) Totalmente falsa

**36. Mi salud es excelente**

- 1) Totalmente cierta    2) Bastante cierta    3) No lo sé    4) Bastante falsa    5) Totalmente falsa

Gracias por su tiempo



## Bibliografía

- [1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900-20; quiz 43.
- [2] Vakil N, Malfertheiner P, Salis G, Flook N, Hongo M. An international primary care survey of GERD terminology and guidelines. *Dig Dis*. 2008; 26: 231-6.
- [3] Salis G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011; 41: 60-9.
- [4] Farup C, Kleinman L, Sloan S, *et al*. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 45-52.
- [5] Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, Wong J, Ofman JJ. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1309-17.
- [6] Gross M, Beckenbauer U, Burkowitz J, Walther H, Brueggenjuergen B. Impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity despite therapy with proton pump inhibitors in Germany. *Eur J Med Res*. 2010; 15: 124-30.
- [7] Orr WC, Heading R, Johnson LF, Kryger M. Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 Suppl 9: 39-46.

- [8] Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 509-12.
- [9] Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, *et al.* Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 1191-6.
- [10] Lopez-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, *et al.* Relief of Night-time Symptoms Associated With Gastroesophageal Reflux Disease Following 4 Weeks of Treatment With Pantoprazole Magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014; 20: 64-73.
- [11] Gislasen T, Janson C, Vermeire P, *et al.* Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest.* 2002; 121: 158-63.
- [12] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 308-28; quiz 29.
- [13] Gastroenterologia FBd. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento não farmacológico. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58: 18-24.
- [14] Excellence NIfHaC. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. *NICE Clinical Guidelines.* 2014; 184: 1-317.
- [15] Australia GSo. Gastro-oesophageal reflux disease in adults. *GESA Clinical Update.* 2011: 1-11.
- [16] Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion.* 1977; 15: 104-9.



- [17] Johnson L, DeMeester T. Evaluation of Elevation of the Head of the Bed, Bethanechol, and Antacid Foam Tablets on Gastroesophageal Reflux. *Dig Dis Sci.* 1981; 26: 673-80.
- [18] Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, *et al.* Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1078-82.
- [19] Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988; 33: 518-22.
- [20] Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, *et al.* Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet.* 1987; 2: 1200-1203.
- [21] Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, *et al.* [Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux]. *Z Gastroenterol.* 1996; 34 Suppl 2: 93-9.
- [22] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 965-71.
- [23] Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 372-8; quiz 67.
- [24] Nuevo J, Tafalla M, Zapardiel J. [Validation of the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) and Gastrointestinal Impact Scale (GIS) in patients with gastroesophageal reflux disease in the Spanish population]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32: 264-73.

- [25] Rossetti G, Limongelli P, Cimmino M, *et al.* Outcome of medical and surgical therapy of GERD: predictive role of quality of life scores and instrumental evaluation. *Int J Surg.* 2014; 12 Suppl 1: S112-6.
- [26] Mahin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. *Sample Size Tables for Clinical Studies.* 3 ed: Wiley-Blackwell, 2009
- [27] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buncher A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007; 39:175-91.
- [28] Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional. *BMC Medical Research Methodology.* 2013;13:91.
- [29] Salud Md. Resolución 8430 de 1993. [http://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf). (Accesado: 30/01/15).
- [30] ICMJE. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010; 1: 42-58.
- [31] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- [32] Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P. *et al.* Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice. *Aten Primaria.* 2008;40:413-8
- [33] Limaylla M, Ramos N. Métodos indirectos de valoración del cumplimiento terapéutico. *Ciencia e investigación.* 2016; 19(2): 95-101

- [34] Dent J, El-Serag H B, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-717
- [35] Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011; 41(1): 60-9
- [36] Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014 August 6; 5(3): 105-112
- [37] Gomez A, Otero W. Guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. 2015, Universidad Nacional de Colombia
- [38] Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 747- 757.
- [39] Ren LH, Chen WX, Qian LJ et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2412-2419
- [40] Castillo R, Otero W, Trespalacios A. Impacto de las medidas generales en el tratamiento del reflujo gastroesofágico: una revisión basada en la evidencia. *Rev Col Gastroenterol / 30(4)* 2015