



**Impacto de la optimización del tratamiento en  
pacientes con Enfermedad por Reflujo  
Gastroesofágico que tienen falta de  
respuesta clínica al IBP. Fase 1.**

**Janer Nelson Lozano Martínez**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de medicina, Departamento de medicina interna  
Bogotá, Colombia 2020**



**Impacto de la optimización del tratamiento en  
pacientes con Enfermedad por Reflujo  
Gastroesofágico que tienen falta de  
respuesta clínica al IBP, Fase 1.**

**Janer Nelson Lozano Martínez**

**Estudiante de Posgrado de Gastroenterología**

**Universidad Nacional de Colombia**

**Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:  
Gastroenterólogo**

**Director**

**Doctor William Alberto Otero Regino**

**Profesor titular de medicina.**

**Universidad Nacional de Colombia**

**Facultad de medicina, Departamento de medicina interna**

**Bogotá, Colombia 2020**



*“La medicina es un arte, no un intercambio; una vocación, no un negocio; un llamado en el que tu corazón se ejercitará igual que tu cabeza”*

*~ Sir William Osler*



# **Declaración de obra original**

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

**Janer Nelson Lozano Martínez**

Fecha 14/07/2020





## **Agradecimientos**

Al Dr. William Otero Regino, profesor titular de Medicina, Coordinador del programa de Gastroenterología de la Universidad Nacional de Colombia y a la vez director de la presente investigación, por su decidida participación y orientación para llevar a término la primera fase de este estudio.

Así mismo agradezco a todo el equipo de profesionales del Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva en Bogotá, sitio de prácticas de los estudiantes de Gastroenterología de la Universidad Nacional de Colombia, por su participación en la recolección de la muestra del presente estudio.



## Resumen

### Impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico que tienen falta de respuesta clínica al IBP. Fase 1.

**Introducción:** La Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) afecta en Colombia a una de cada ocho personas. Sus síntomas característicos son pirosis y regurgitación. La piedra angular del tratamiento son los inhibidores de bomba de protones (IBP) con respuesta clínica en 58%-80%. En quienes no responden 75%-90% tienen un trastorno funcional superpuesto y se podrían tratar adicionando neuromoduladores viscerales como la amitriptilina. **Objetivo:** Evaluar el impacto que tiene optimizar el tratamiento en pacientes con ERGE cuando no hay respuesta a esomeprazol (ESO). **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo en pacientes sin respuesta clínica (>2 episodios de reflujo/semana) tratados con ESO media hora antes de las comidas y simultáneamente recomendaciones para bajar de peso si el IMC>25, dejar de fumar, control del estrés y finalmente aumentado la dosis de ESO a 40 mg en ayunas y antes de cena. Cuando se cumplió todo lo anterior y persistían los síntomas, se adicionó amitriptilina 12,5 mg por la noche. Cada 12 semanas se evaluaba la respuesta. **Resultados:** Se incluyeron 149 pacientes. Optimizando el tratamiento, 111 pacientes tuvieron respuesta clínica sin utilizar amitriptilina (74,5%; IC95% 67,2%-81,4%). En 22 se adicionó amitriptilina (14.8%), respondiendo 15 pacientes, 68.2% (IC95% 47,04%-89,32%). Se encontró relación entre cumplimiento del tratamiento con IBP y la respuesta clínica ( $p<0.0001$ ). **Conclusión:** En pacientes con ERGE y falta de respuesta al IBP (ESO), la optimización secuencial logró mejoría acumulativa en el control de los síntomas del 86% (IC95% 78,6%-90,4%) de los pacientes evitando estudios esofágicos costosos. **Palabras Clave:** Optimización, IBP, neuromodulador, cumplimiento, respuesta clínica.

## Abstract

### Impact of optimizing treatment in patients with Gastroesophageal Reflux Disease who have a lack of clinical response to PPI. Phase 1.

**Introduction:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) affects one in eight people in Colombia. Its characteristic symptoms are heartburn and regurgitation. The cornerstone of treatment is proton pump inhibitors (PPIs) with a clinical response of 58%-80%. In non-responders 75%-90% have a superimposed functional disorder and could be treated by adding visceral neuromodulators such as amitriptyline. **Objective:** To evaluate the impact of optimizing treatment in patients with GERD when there is no response to esomeprazole (ESO). **Materials and methods:** Prospective study in patients with no clinical response (> 2 episodes of reflux/week) treated with ESO half an hour before meals and simultaneously recommendations for weight loss if BMI > 25, stop smoking, stress control and finally increased the dose of ESO to 40 mg on an empty stomach and before dinner. When all the above was done and symptoms persisted, amitriptyline 12.5 mg was added overnight. Every 12 weeks the response was evaluated. **Results:** 149 patients were included. Optimizing treatment, 111 patients had a clinical response without using amitriptyline (74.5%; 95% CI 67.2%-81.4%). In 22 amitriptyline was added (14.8%), responding 15 patients, 68.2% (95% CI 47.04%-89.32%). A relationship was found between PPI compliance and clinical response ( $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** In patients with GERD and non-response to PPI (ESO), sequential optimization achieved cumulative improvement in symptom control in 86% (95% CI 78.6% -90.4%) of patients, avoiding costly esophageal studies. **Key Words:** Optimize treatment, PPI, neuromodulator, compliance, clinical response.

# Contenido

	Pág.
Resumen .....	XI
Contenido .....	XIII
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas .....	XVI
Símbolos y Abreviaturas .....	XVII
Introducción .....	1
<b>1. Capítulo 1. Planteamiento del Estudio.....</b>	<b>5</b>
1.1. Justificación.....	5
1.2. Pregunta del estudio .....	5
1.3. Objetivo Principal .....	6
1.4. Objetivos Generales.....	6
<b>2. Capítulo 2. Estado del Arte .....</b>	<b>7</b>
2.1. Definición Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico .....	7
2.2. Epidemiología .....	8
2.2.1. Factores de riesgo .....	8
2.2.2. Costos de la ERGE.....	9
2.3. Métodos Diagnósticos .....	9
2.4. Tratamiento .....	12
2.4.1. Cambios en el estilo de vida .....	12
2.4.2. Tratamiento Farmacológico .....	13
2.4.3. Tratamiento quirúrgico .....	20
2.4.4. Otros tratamientos .....	21
2.5. Calidad de vida .....	22
<b>3. Capítulo 3. Metodología .....</b>	<b>25</b>
3.1. Tipo de estudio .....	25

---

3.2.	Fases del Estudio.....	25
3.3.	Definición de Conceptos.....	26
3.2.	Criterios de selección.....	28
3.3.	Intervenciones.....	29
3.4.	Procedimientos y Recolección de la información.....	31
3.5.	Tamaño de la muestra.....	31
3.6.	Análisis estadístico.....	32
3.6.2.	Variables.....	33
3.7.	Consideraciones éticas.....	35
<b>4.</b>	<b>Capítulo 4. Resultados.....</b>	<b>37</b>
4.1.	Características generales de los pacientes.....	38
4.2.	Pérdidas del estudio.....	40
4.3.	Respuesta clínica general.....	40
4.4.	Cumplimiento del tratamiento con IBP.....	41
4.5.	Evolución de la respuesta clínica según la dosis con la que inicio el estudio....	42
4.6.	Respuesta clínica con esomeprazol al final del estudio.....	43
4.7.	Respuesta clínica con amitriptilina y dosis máxima de esomeprazol.....	44
4.8.	Respuesta clínica acumulada de la optimización.....	45
<b>5.</b>	<b>Capítulo 5. Discusión.....</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>51</b>
<b>A.</b>	<b>Anexo: Consentimiento Informado.....</b>	<b>53</b>
<b>B.</b>	<b>Anexo: Formato seguimiento optimización del tratamiento de la ERGE.....</b>	<b>57</b>
<b>C.</b>	<b>Anexo: Información y recomendaciones para el paciente.....</b>	<b>63</b>
<b>D.</b>	<b>Anexo: Flujograma de Intervenciones.....</b>	<b>67</b>
<b>E.</b>	<b>Anexo: Flujograma de seguimiento.....</b>	<b>71</b>
	<b>Bibliografía.....</b>	<b>75</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1. Cuestionario de GERDQ.....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 2. Selección de pacientes .....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 3. Grupo de edad de los pacientes.....</b>	<b>38</b>

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 1. Variables demográficas.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 2. Variables Clínicas .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 3 Características de los pacientes incluidos en el estudio.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabla 4. Dosis de esomeprazol y cumplimiento del tratamiento al ingresar al estudio.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 5. Cambios en el Peso e Índice de Masa Corporal .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabla 6. Cumplimiento del tratamiento antes y al final de la optimización.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabla 7. Cumplimiento obtenido según la dosis de esomeprazol.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 8. Respuesta clínica según la dosis de esomeprazol al final del estudio.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 9. Respuesta clínica con amitriptilina y dosis máximas de esomeprazol .....</b>	<b>44</b>



## Símbolos y Abreviaturas

Símbolo	Término	Unidad SI
Kg	Peso	Kilogramo
M	Medida de longitud	Metro
Mg	Medida de peso	Miligramos
P	Probabilidad de que un resultado estadístico se produzca por azar	Sin unidades
pH	Potencial de hidrogeniones	Sin unidades
$\chi^2$	Prueba estadística de Chi (Ji) cuadrado	Sin unidades

## Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
ERGE-E	ERGE y endoscopia con erosiones grado C o D
ERGE-NE	ERGE y endoscopia sin erosiones o erosiones grado A o B
ESO	Esomeprazol
IBP	Inhibidor de bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal Kg/m <sup>2</sup>



# Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el flujo retrógrado del contenido gástrico que causa síntomas, lesiones y/o complicaciones esofágicas o extraesofágicas (1). Tiene una prevalencia mundial del 14% (8-32%), en los Estados Unidos de América (EUA) es de 18% a 28% y en Sur América de 34% (2). En Colombia su prevalencia es de 11,98% (3). Los costos en los EUA son de 9 a 10 billones de dólares por año (4), en Colombia se desconoce la carga económica que esta enfermedad produce.

El diagnóstico inicial se basa en la presencia de los síntomas típicos de la enfermedad que corresponden a pirosis y regurgitación (5,6,7,8). El 70% de los pacientes con síntomas típicos no tienen lesiones esofágicas y se denominan ERGE no erosivo (NERD en inglés) y cerca del 30% restante tienen lesiones erosivas del esófago, conformando el grupo de ERGE erosivo (ERGE-E) (9). La piedra angular del tratamiento son los inhibidores de bomba de protones (IBP) (10,11), todos estos fármacos tienen una eficacia similar; sin embargo, el esomeprazol (ESO) produce una mayor inhibición de la secreción de ácido y su metabolismo no es influido por el genotipo del CYP2C19 hepático (12,13).

En ERGE las “modificaciones en el estilo de vida” (14) que tienen evidencia sobre su utilidad terapéutica son: bajar de peso si el IMC es superior a 25 (15,16,17), dejar de fumar, controlar el estrés (18) y acostarse tres horas de la última comida (19).

Se considera que hay respuesta al tratamiento con IBP cuando se presentan menos de tres episodios de pirosis o regurgitación por semana (1,20). En los pacientes que utilizan correctamente una dosis al día de IBP (“dosis estándar”), los síntomas persisten en el 25% a 42% de los pacientes y en el 10 a 20% cuando se utilizan dos veces al día (21,22) En pacientes con síntomas típicos y fenotipo enfermedad por reflujo erosivo (ERGE-E), la falta

de respuesta clínica al IBP con la dosis estándar es de un 10%-15% y en reflujo no erosivo (ERGE-NE) es superior al 40% (23,24).

En los pacientes que responden al tratamiento con IBP, el 84% de los pacientes tienen cumplimiento del tratamiento; mientras que en quienes no responden al tratamiento con IBP, el cumplimiento del tratamiento es de un 55% cuando se toma una vez al día, y de un 46% cuando se toma dos veces al día ( $P < 0,0001$ ) (25). Se considera adecuada adherencia al tratamiento con IBP cuando este se toma como mínimo el 80% del tiempo prescrito, sin embargo, esto solo se presenta en el 53,8% a 67,7%. (26,27). El incumplimiento se debe a falta de explicación sobre la necesidad de su uso permanente y a que los pacientes al tener mejoría de los síntomas asumen que la "enfermedad se ha curado", abandonando el tratamiento, por lo que tan solo el 37% de los pacientes continúan tomando el tratamiento (28,29,30). Una investigación encontró que el 54% de los médicos prescriben incorrectamente el IBP, prescribiéndolo inadecuadamente, diferente a 30 minutos antes del desayuno (31). El 36% de los médicos lo prescriben una hora antes del desayuno, el 10% después de la comida y otros los prescriben a demanda, es decir cuando se tienen los síntomas (14,32).

El 25% de los pacientes con ERGE comprobado por pH-metría, tratados con IBP dosis estándar, siguen teniendo exposición ácida anormal en el esófago, la conducta en ellos podría ser adicionar una segunda dosis de IBP antes de la cena (33). Cuando se dan dos dosis al día de IBP, el 90% de los pacientes que continúan con síntomas de ERGE, tienen un trastorno funcional del esófago como hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional (34,35). En esos pacientes con trastornos funcionales y que representan la mayoría de los pacientes con ERGE refractario, el tratamiento no está dirigido a seguir suprimiendo el "reflujo" sino a disminuir los síntomas, que, en ellos, son mediados neurológicamente por una alteración del eje intestino-cerebro (9). El tratamiento de la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional se realiza con neuromoduladores a dosis bajas (9,36,37), específicamente con antidepresivos tricíclicos como amitriptilina (36), imipramina (36,38) e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina como fluoxetina (39) o citalopram el cual ha mostrado evidencia a favor de su uso, sin presentar efectos adversos (40,41). Tradicionalmente, cuando los pacientes tienen ERGE refractaria (persistencia de síntomas 3 o más veces por semana), se indican costosas pruebas fisiológicas del esófago, como pH-metría con impedanciometría y con base en estas, se elige el tratamiento (42,43). Sin

embargo, no se tiene en cuenta que la mayoría de esos pacientes (75%-90%), tienen una superposición con trastornos funcionales como pirosis funcional e hipersensibilidad por reflujo (33,35).

Teniendo en cuenta lo anterior y la falta de estudios en Colombia y en América Latina, sobre el manejo de los pacientes con ERGE en consulta externa, se decidió realizar el presente estudio para: determinar el impacto de la “optimización” del tratamiento en el control de los síntomas persistentes de la ERGE. La optimización dependerá de si se cumple con el tratamiento, en caso de no tener cumplimiento del tratamiento con IBP (ESO) se dará información y se educará al paciente (buscando obtener el cumplimiento) manteniendo las mismas dosis de IBP(ESO); en el caso de cumplir con el tratamiento, la estrategia será el aumento de la dosis de IBP(ESO); y en los pacientes que tienen cumplimiento con dosis máxima de IBP(ESO) sin respuesta clínica, se adicionará un medicamento neuromodulador.



# **1. Capítulo 1. Planteamiento del Estudio**

## **1.1. Justificación**

La falta de respuesta al tratamiento de la ERGE se ha evaluado en estudios observacionales, sin embargo, en Latinoamérica no se ha evaluado el efecto de la optimización del tratamiento en los pacientes con ERGE. En refractariedad al tratamiento con IBP hasta un 90% de los pacientes tienen ERGE superpuesta con trastornos funcionales esofágicos (hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional), por lo que la utilización de neuromoduladores como la amitriptilina está justificada, y merece ser evaluada como recurso de la optimización del tratamiento. Los resultados del presente estudio aportarán aspectos clave que permitirán mejorar los resultados terapéuticos y por lo tanto podrán usarse como modelo de intervención sin necesidad de realizar estudios esofágicos costosos.

## **1.2. Pregunta del estudio**

¿Cuál es el impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con ERGE que tienen falta de respuesta clínica al esomeprazol?

### **1.3. Objetivo Principal**

Evaluar el impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con ERGE que tienen falta de respuesta clínica al esomeprazol.

### **1.4. Objetivos Generales**

Evaluar el efecto del cumplimiento del tratamiento en relación con la optimización del tratamiento con esomeprazol.

Evaluar el efecto del aumento de la dosis de esomeprazol, en quienes cumplen con el tratamiento.

Establecer el efecto de la adición del neuromodulador amitriptilina en los pacientes que cumplen con el tratamiento de esomeprazol a dosis máximas.



## **2. Capítulo 2. Estado del Arte**

### **2.1. Definición Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico**

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición clínica que se produce cuando el flujo retrógrado del contenido gástrico causa síntomas, lesiones y/o complicaciones esofágicas o extraesofágicas. Los síntomas son clínicamente significativos cuando se presentan con una frecuencia de más de dos episodios por semana; además los síntomas, lesiones y/o complicaciones deben ser lo suficientemente preocupantes como para afectar la calidad de vida de los pacientes (1).

Los síntomas típicos del reflujo gastroesofágico son la pirosis y la regurgitación; y se presentan en un 75% a 98% y 48%-91% respectivamente (1). La pirosis se refiere a la sensación quemante en el área retroesternal que se produce con el reflujo; y la regurgitación corresponde a la percepción de reflujo del contenido gástrico en el esófago, en la boca o hipofaringe (1).

Se le han atribuido a la ERGE otros síntomas como disfagia, dolor torácico de origen no cardíaco, tos crónica, laringitis crónica, erosiones dentales y dolor epigástrico; sin embargo, la asociación de la ERGE con estos síntomas no está del todo establecida (1).

## 2.2. Epidemiología

La ERGE tiene una prevalencia mundial que se encuentra entre un 8%-33%; en Estados Unidos es del 18%-28% y en Sur América del 34% (2). En el año 2014, Páramo y cols (3), realizaron un estudio de corte en el que se determinó la prevalencia de los síntomas de reflujo gastroesofágico en una muestra aleatoria de la población de cuatro principales ciudades de Colombia: Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla, se les aplicó a los encuestados el cuestionario GERDQ validado en el país (44). Se encontró que la prevalencia global de los síntomas de reflujo era del 11,98% (IC 95%: 11,05-12,97). Por ciudad la prevalencia fue: Barranquilla 16,22% (IC 95%: 14,58-18,01), Medellín 14,06% (IC 95%: 12,49-15,79), Cali 11,6% (IC 95%: 10,17-13,19) y por último Bogotá 10,75% (IC 95%: 9,30-12,38) (44). Los síntomas fueron más prevalentes en mujeres (OR: 1,37 IC95% 1,08-1,73).

### 2.2.1. Factores de riesgo

Se han reconocido como principales factores de riesgo de la ERGE a la obesidad y al tabaquismo. En el estudio HUNT de tipo observacional prospectivo realizado en Noruega en 29.610 sujetos con síntomas típicos de pirosis y regurgitación, el aumento del IMC se relacionó con el inicio de síntomas con un OR 1,3 por cada unidad de incremento en el IMC (IC95% 1,25-1,35) (15). La asociación entre pérdida de peso y reducción de síntomas de la ERGE se presentó en quienes tenían una disminución de >3,5 unidades en el Índice de Masa Corporal (IMC) con un OR de 1,98 (IC95% 1,45-2,72) si se usaban al menos una vez por semana medicamentos antirreflujo (15). La resolución de los síntomas severos de reflujo se presentó en quienes reducían el IMC en >3,5 unidades y tomaban medicamentos antirreflujo al menos una vez por semana, OR de 3.11 (IC95% 1.13-8,58) (15).

En el estudio HUNT, el tabaquismo previo o actual se asoció con los síntomas de la ERGE en aquellos con ganancia de >3,5 unidades en el IMC, OR 2,03 (IC95% 1,31-3,16) (15). Se encontró que en los fumadores con ERGE el abandono del tabaquismo se asociaba a la mejoría de los síntomas de reflujo, OR de 1,78 (IC 95% 1,07-2,97), en comparación con quienes persistían con el tabaquismo, OR: 0,95 (IC 95% 0.39– 2.30). La asociación

mencionada entre suspensión del tabaco y mejoría de los síntomas de ERGE se presentó en individuos con un rango normal del IMC con un OR 5,67 (IC95%: 1,36-23,64); pero no hubo mejoría entre quienes tenían sobrepeso con un OR de 1.24 (IC95% 0.57–2.71), ni en quienes eran obesos, OR 1.29 (IC95% 0.53–3.17). Tampoco hubo asociación entre suspensión del tabaquismo y mejoría de los síntomas de la ERGE en quienes tomaban medicamentos antirreflujo menos de una vez por semana (17).

A diferencia de otros estudios, el estudio HUNT no mostro relación entre la edad y el inicio de síntomas de la ERGE, OR 1,01 por año (IC95% 1,00-1,02). El pertenecer al género masculino OR 0,81 (IC 95% 0,66-0,98) y tener mayor grado de educación OR 0,69 (IC 0,56-0,85), mostraron asociación negativa con el inicio de síntomas de la ERGE (16). El tabaquismo previo o actual se asoció con inicio de síntomas entre aquellos con ganancia de >3,5 unidades en el IMC, OR 2,03 (IC95% 1,31-3,16) (15). Otros estudios han encontrado que los episodios de reflujo se incrementan al acostarse dentro de las primeras 3 horas después de haber comido (18).

### **2.2.2. Costos de la ERGE**

Los costos de la ERGE en Estados Unidos se sitúan en el orden de los 9 a 10 billones de dólares por año, costos que están relacionados principalmente con el tratamiento con Inhibidores de bombas de protones (IBP), en Colombia se desconoce la carga económica que produce esta entidad clínica (4).

## **2.3. Métodos Diagnósticos**

La principal herramienta diagnóstica de la ERGE corresponde a la historia clínica ya que los síntomas típicos: pirosis y/o regurgitación son primordiales para su diagnóstico aún sin requerir de pruebas confirmatorias. En el momento no existe una prueba de oro para realizar el diagnóstico. Para esto se utilizan diferentes métodos entre los que se reconocen la utilización de cuestionarios, la prueba terapéutica al IBP, la esofagogastroduodenoscopia (EGD) y otras pruebas complementarias como la impedancia-pH-metría que son utilizadas en casos refractarios al tratamiento.

El cuestionario que más se ha estudiado es el Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GERD Q) (45); este fue elaborado para facilitar el diagnóstico en cuidado primario sin referir el paciente al especialista y sin utilizar la esofagogastroduodenoscopia (EGD); fue desarrollado a partir del análisis del estudio DIAMOND (46). Las seis preguntas del cuestionario son sobre: la frecuencia de los síntomas asociados a la ERGE (pirosis y regurgitación), alteraciones sobre el sueño, el requerimiento de medicamentos adicionales para el control de los síntomas; y preguntas relacionadas con la frecuencia de síntomas asociados negativamente con ERGE (epigastralgia y náuseas); según la respuesta dada a cada pregunta, se daba un puntaje entre 0-3 puntos; la sumatoria de 8 o más puntos fue consistente con el diagnóstico de ERGE, siendo este el punto de corte con el que se logró la curva ROC con la más alta especificidad (74,1%) y la más alta sensibilidad (64,6%). Con  $\geq 8$  puntos el GERDQ lograba diagnosticar el 80% de los pacientes, en quienes tenían puntajes entre 3-7 se diagnosticaba el ERGE en el 50% de los pacientes, y en el grupo con puntaje de 0-2 puntos no se encontraron pacientes con diagnóstico de ERGE. También se encontró que GERDQ era una herramienta sensible para medir la respuesta al tratamiento, utilizando para esto los cuatro predictores positivos medidos a través del tiempo (46).

El cuestionario GERDQ fue validado en Bogotá-Colombia en el año 2013 (44), en un grupo de pacientes con ERGE en el servicio de consulta externa de Gastroenterología de la Clínica Fundadores. El cuestionario GERDQ validado puede observarse en la Figura 1.

<b>Puntuación escala diagnóstico ERGE</b>	<b>0 día</b>	<b>1 día</b>	<b>2-3 días</b>	<b>4-7 días</b>
Sensación de ardor detrás del esternón (pirosis)	0	1	2	3
Paso del contenido del estómago a la garganta o la boca (regurgitación)	0	1	2	3
Dolor en el centro de la parte superior del abdomen	3	2	1	0
Náuseas	3	2	1	0
Dificultad para dormir bien por la noche debido a la pirosis o regurgitación	0	1	2	3
Necesidad de la medicina sin receta para la pirosis o regurgitación (como Tums, Maalox, Milanta u otros antiácidos), además de los medicamentos que su médico le ha recetado	0	1	2	3

**Figura 1. Cuestionario de GERDQ**

Para la validación se incluyeron 89 pacientes y las características más importantes de los sujetos de estudio fueron las siguientes: el 81% de los pacientes fueron mujeres, el 82,1%

habían sido diagnosticados con ERGE por gastroenterólogos, se clasificó a los pacientes según la probabilidad de ERGE así: baja probabilidad puntaje 0-2 puntos, 50% probabilidad de ERGE: 3-7 puntos, probabilidad del 79% de ERGE: 8-10 puntos y probabilidad de 89%: 11-18 puntos (44). El estudio encontró que 8 o más puntos en el GERDQ se correlacionaba con el diagnóstico realizado por gastroenterólogos en un 89% y con la definición del consenso de Montreal para ERGE en un 92% (44). El estudio plantea que los pacientes con puntajes inferiores a 8 puntos pueden requerir pruebas confirmatorias como endoscopia y ph-metria para confirmar el ERGE. Con el tratamiento se observó una disminución del puntaje inicial, sugiriendo que el GERDQ puede ser utilizado para el seguimiento de pacientes durante el tratamiento (44). La validación en español de esta escala permite contar con un instrumento para diagnóstico de la ERGE rápido y económico, puede usarse para determinar la severidad de la enfermedad y servir como seguimiento de la respuesta al tratamiento, como se vio en el estudio de Paramo y cols (3).

En los pacientes que tienen ERGE con síntomas típicos y sin signos de alarma se realiza la prueba terapéutica al IBP por 8 semanas (47). Algunos autores han encontrado que la prueba es subóptima; ya que tiene una sensibilidad de 41% y una especificidad del 54%, esto se debe a que la prueba no permite discriminar la ERGE de los trastornos funcionales del esófago, afectando el rendimiento de la prueba (48).

La esofagogastroduodenoscopia (EGD) permite determinar el fenotipo no erosivo (ERGE-NE) o erosivo (ERGE-E), en este último las erosiones grado A y B de la clasificación de los Ángeles sugieren el diagnóstico; pero solamente las erosiones grado C y D son confirmatorias de la ERGE. Otras alteraciones que en la endoscopia permiten confirmar la ERGE son el esófago de Barrett, la estenosis péptica y el adenocarcinoma esofágico, que al mismo tiempo se catalogan como complicaciones del reflujo gastroesofágico. La ventaja de la EGD sobre otros métodos diagnósticos es que permite obtener biopsias con las que se pueden establecer diagnósticos diferenciales con otras entidades con presentación clínica similar (47,109).

La manometría y la ph-metria son pruebas complementarias que se realizan en pacientes en los que se ha tenido refractariedad al tratamiento y en donde se requiere establecer diagnósticos diferenciales, el uso indiscriminado de estas pruebas incrementan los costos

en la atención de estos pacientes. De acuerdo con el Consenso de Lyon, la pH-metría puede diagnosticar la ERGE a través de parámetros como el Tiempo de Exposición Ácida (TEA), que debe ser mayor a 6% (valor normal <4%) y en el caso de los valores intermedios del TEA (entre 4%-6%), se recurre al número de episodios de reflujo al día, que debe ser mayor a 80/día para definir que se trata de una ERGE (normal <40/día); la impedancia-pH-metría permite evaluar el índice de ondas peristálticas (PSPWI), que corresponde a degluciones que se producen 30 segundos después de un episodio de reflujo; lo cual tiene una sensibilidad de: 99% y una especificidad de: 92% para el diagnóstico de ERGE (47).

La manometría debe hacerse para determinar la colocación correcta de los transductores de pH-metría y también se utiliza para determinar alteraciones motoras del esófago que deben descartarse antes de llevar el paciente con ERGE a tratamiento quirúrgico (47,49).

## **2.4. Tratamiento**

### **2.4.1. Cambios en el estilo de vida**

Como se ha documentado en el estudio HUNT la reducción del peso corporal más de 3,5 unidades del IMC sumado al abandono del tabaquismo, genera beneficios en el control de síntomas de la ERGE; siempre y cuando se encuentren con tratamiento antisecretor (15,17). También la adopción medidas para el manejo del estrés (18) y acostarse después de 3 horas de comer (19); cuentan con evidencia y las recomendaciones en estos aspectos deben ser dadas a todo paciente con ERGE.

Se ha encontrado que el estrés constituye un factor de riesgo para la ERGE; en un estudio realizado en Corea; en 6.834 personas, el 13,2 % presentaron alto estrés psicosocial y en ellos la esofagitis por reflujo se evidenció en un 6 % de los casos; después de ajustar los factores confusores, la esofagitis por reflujo se asoció significativamente con estrés, OR 1,94 (IC95% 1,25-3,02) (18).

Acostarse a dormir dentro de las tres primeras horas después de haber ingerido alimentos favorece la presentación clínica del reflujo; en un estudio de casos y controles realizado en Japón, se encontró que esto incrementaba la probabilidad de presentar los síntomas de la ERGE al compararlo con el grupo que acostaba 4 o más horas después, OR 7,45 (IC95%: 3,38-16,4) ( $p < 0,0001$ ) (19).

En cuanto a otras recomendaciones como dormir en decúbito lateral izquierdo, elevar la cabecera de la cama, restringir la ingesta de ciertos alimentos (bebidas carbonatadas, menta, cocoa, cítricos, alcohol, cafeína, comida picante, alimentos grasosos), la calidad de la evidencia es baja (51). Pese a la pobre calidad de la evidencia hay autores que indican que estas recomendaciones deben hacerse como primera medida terapéutica (34).

## **2.4.2. Tratamiento Farmacológico**

### **2.4.2.1. Inhibidores de bombas de protones IBP**

Se han utilizado múltiples fármacos en la ERGE incluyendo: antiácidos, alginato de sodio, receptores de histamina 2 (antiH<sub>2</sub>), proquinéticos y reductores de episodios transitorios de la relajación del esfínter esofágico inferior; sin embargo, los IBPs se consideran la piedra angular del tratamiento de la ERGE, debido a la profunda supresión ácida que producen, mostrando eficacia tanto en el control de los síntomas como en la resolución de las erosiones esofágicas (10,11).

Inicialmente se usó el omeprazol hacia 1980, demostrando ser un fármaco seguro, con un rango de respuesta entre un 56%-100% al compararlos con otros medicamentos. En general todos los IPB son similares, sin embargo, el esomeprazol puede producir una mayor inhibición de la secreción de ácido y su metabolismo no es influido por factores el genotipo del CYP2C19 hepático (12,13), y se le ha encontrado que tiene una óptima relación entre eficacia en la curación de las erosiones esofágicas y aceptabilidad por parte de los pacientes (10,11).

#### 5.4.2.1.1. Respuesta terapéutica a los IBP

Se considera que hay respuesta al tratamiento con IBP cuando se presenta curación de las erosiones esofágicas y ausencia o disminución de los síntomas en dos o menos episodios a la semana (1,20). En pacientes con síntomas típicos y sin signos de alarma la respuesta clínica al IBP es similar en pacientes con esofagitis erosiva ERGE-E (72%) y no erosiva ERGE-NE (73,5%) (52). Sin embargo, otros autores han encontrado que aproximadamente un 10-15% de los pacientes con ERGE-E no logran total remisión y más de un 40% con ERGE-NE no logran el control de los síntomas con la dosis estándar de IBP por 8 semanas (24).

La falta de respuesta al tratamiento con IBP tiene múltiples causas: entre las que se encuentran: pobre cumplimiento y toma incorrecta del fármaco (fuera de los 30 min antes del desayuno) (53,54). El cumplimiento al tratamiento con IBP corresponde a la toma del fármaco por un tiempo mínimo del 80% del tiempo prescrito; lo cual se logra tan solo en un 53,8% a 67,7% de los pacientes (26,27). En un estudio prospectivo sobre 240 pacientes con ERGE, se encontró un cumplimiento del tratamiento con IBP del 47,5%; debido principalmente a olvido de la toma de la dosis en el 53,8% de los casos, por cambio en el horario ideal de la toma del medicamento en el 51,7%, por abandono del tratamiento al mejorar los síntomas en el 30% y por la interrupción del IBP por efectos adversos en el 7,1% (55). El cumplimiento en el tratamiento con los IBP prescritos también se afecta con el paso del tiempo, es así como se ha documentado que al primer mes de haber dado la prescripción de IBP el cumplimiento es tan solo de un 55% y llega a estar en un 30% a los 6 meses (30). Otros factores como preferencia personal, falta de conocimiento o información errónea sobre los IBPs afectan el cumplimiento (30).

En un estudio realizado en 100 pacientes, se encontró que hasta un 54% tomaban incorrectamente el IBP; con un 39% tomándolo más allá de los 60 min antes de las comidas, 30% después de las comidas, 28% al momento de ir a dormir y el 4% a necesidad (31). Se ha encontrado que el 36% de los médicos no dan indicaciones sobre la forma correcta de tomar los IBP; de estos el 26% no informa sobre la importancia del tiempo de toma antes de la comida y el 10% de los médicos indican los IBP después de las comidas



(32). La prescripción inadecuada de los IBP en ERGE en los EUA es producida por el 70% de los médicos generales y en el 20% de los gastroenterólogos (56).

Es de anotar que quienes tienen respuesta clínica al IBP, cumplen con el tratamiento en el 84% de los casos. Quienes toman una vez al día IBP y no responden al tratamiento tienen una tasa de cumplimiento de un 55% y quienes toman IBP dos veces al día sin respuesta al tratamiento tan solo tienen un cumplimiento de 46% ( $P < 0,0001$ ), lo que demuestra que la respuesta al tratamiento está influida de forma significativa por el cumplimiento y toma correcta del fármaco (25).

En un estudio realizado en una cohorte de 29 pacientes con ERGE comprobado por endoscopia o ph-metria y bajo tratamiento con la dosis estándar de IBP (esomeprazol, omeprazol y pantoprazol una sola dosis al día por lo menos durante 4 semanas) se comparó la ph-metria/impedanciometría entre quienes tuvieron resolución completa de los síntomas en comparación con los que no tuvieron dicha respuesta. El estudio mostró que el 25% de los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento con IBP tenían exposición ácida anormal del esófago, siendo este grupo el que se podría beneficiar de aumentar la dosis al doble. También al analizar los resultados de la ph-metria se encontró que el restante 75% de los pacientes en el grupo de falta de respuesta, tenían asociado una hipersensibilidad al reflujo (62,5%) o una pirosis funcional (12,5%), lo cual podría soportar el uso de otras terapias como psicoterapia, biofeedback, neuromoduladores entre otros, en este grupo de pacientes (33).

El aumento de la dosis del IBP a dos veces al día, se conoce como optimización del tratamiento y puede mejorar la respuesta al IBP hasta en un 25% de los casos (56); según varios autores esta respuesta se consigue manteniendo las dosis por lo menos durante 8 semanas; para el caso del esomeprazol se aumenta la dosis a 20-40 mg 30 min antes del desayuno y/o 30 min antes de la cena por 8 semanas (7, 25, 30, 32, 33); esta estrategia no es aislada pues se debe acompañar de recomendaciones para garantizar la toma correcta del medicamento y adherencia al tratamiento a largo plazo; así como intervenir

sobre factores de riesgo como la obesidad (15,16) , tabaquismo (17), controlar el estrés (18), y acostarse después de tres horas de la última comida (19).

#### **5.4.2.1.2. Efectos Adversos de los IBP**

Se ha atribuido al uso prolongado de los IBP múltiples efectos adversos entre los que se encuentra: infección por clostridioides difficile, gastroenteritis bacteriana, sobrecrecimiento bacteriano, peritonitis bacteriana espontánea, neumonía, enfermedad renal crónica, fractura ósea, demencia, infarto agudo de miocardio, malignidad gastrointestinal, deficiencia de micronutrientes y vitaminas como la Vit B12 e hipomagnesemia, sin embargo la asociación se ha visto en estudios observacionales retrospectivos de baja calidad, con presencia de factores de confusión; por lo que la fuerza de la evidencia es baja para los estudios que describen estos efectos adversos (57). Dado que estos medicamentos tienen eficacia comprobada en el tratamiento de la ERGE, y existe una pobre evidencia de los efectos adversos que producen, es adecuado dar tratamiento con IBPs a los pacientes con esta enfermedad (57).

#### **5.4.2.1.3. Refractoriedad al IBP**

La ERGE refractaria se define como la persistencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) que no responden a la optimización de la dosis IBP dos veces al día (en el caso del esomeprazol, dosis de 40 mg dos veces al día) por lo menos durante 8 semanas (58,59,60). Es de anotar que tan solo un 4-16% de los pacientes que reciben IBP dos veces al día persisten con ERGE refractaria por reflujo patológico, en contraposición con el 31% a 36% de los que se utilizan IBP una vez al día (61,62,63,64). Tradicionalmente, cuando los pacientes tienen ERGE refractaria se indican costosas pruebas fisiológicas del esófago, como pH-metría con impedanciometría entre otras y con base en estas, se elige el tratamiento (42,43).

La refractariedad es explicada en parte porque los pacientes no logran supresión ácida en un 32% de los casos o padecen trastornos funcionales esofágicos como: hipersensibilidad por reflujo 42% y pirosis funcional en el 26%. Otros factores de refractariedad corresponden a: presencia de otras enfermedades esofágicas no funcionales como es el caso de la esofagitis eosinofílica, la esofagitis linfocítica o la esofagitis inducida por píldora; y a su vez puede ser explicada por variables fisiológicas como escape ácido nocturno (pH < 4 por 60 min en la noche), reflujo débilmente ácido (pH entre 4-7) o reflujo no ácido (pH >7), reflujo de gas o mixto (líquido/gas), los cuales son fenómenos que están mediados por la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior; también se ha implicado un metabolismo rápido del IBP (debido a variantes de CYP2C19 del tipo metabolizadores rápidos MR), vaciamiento gástrico lento, y otras patologías menos frecuentes como: alteraciones motoras esofágicas (acalasia, espasmo esofágico), esofagitis de origen infeccioso, cáustico o actínico; estenosis esofágica, esofagitis asociada a enfermedades dermatológicas (liquen plano, penfigoide cicatricial, epidermólisis bulosa adquirida), así como reflujo biliar y síndrome de Zollinger-Elisson (66).

#### **5.4.2.2. Tratamiento neuromodulador**

Los pacientes con ERGE y falla al tratamiento con IBP a dosis estándar (33); así como los refractarios a IBP (es decir los que no mejoran con el uso de dosis máximas de IBP) (65), tienen en su mayoría un síndrome de sobreposición con entidades funcionales como la pirosis funcional y la hipersensibilidad por reflujo; en estas, la persistencia de los síntomas, se debe al estímulo de receptores periféricos del esófago que transducen señales de dolor, en respuesta al reflujo ácido o al reflujo no ácido y a la distensión mecánica (67) provocada por la distensión del reflujo de líquido o de gas (68). La activación repetida de estos receptores esofágicos puede causar sensibilidad central de las neuronas de la médula espinal a nivel del asta dorsal, lo que se traduce en hipersensibilidad central, conduciendo a hiperalgesia (incremento de la sensibilidad al dolor a causa de un estímulo nocivo) y alodinia (dolor generado en respuesta a un estímulo fisiológico que normalmente no causa dolor) , siendo estos los fenómenos que explican la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional (alodinia principalmente en pirosis funcional) (69).

La sensibilización central conduce a cambios en la sensibilidad de áreas remotas del sitio de exposición inicial al ácido (hipersensibilidad secundaria) (70,71). Se ha demostrado que la exposición ácida en el esófago reduce el umbral de dolor torácico (72) y de los síntomas dispépticos, los cuales pueden estar presentes hasta en un 40% de los pacientes con ERGE (73). En un análisis post-hoc de un ensayo clínico, la respuesta clínica de la “pirosis”, fue menor si los pacientes tenían “dispepsia”, lo que insinúa que hay sensibilidad central compartida como etiología (74).

Se ha demostrado que varias clases de medicamentos como: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), Antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN) y moduladores del sueño, pueden actuar como moduladores de la hipersensibilidad a nivel central (75). Se han realizado estudios con ISRS en pacientes con entidades funcionales esofágicas; entre los que se encuentra el citalopram, y la fluoxetina. El citalopram en voluntarios con hipersensibilidad esofágica, no altera la motilidad esofágica, pero si incrementa el umbral de percepción (4.6+/-0.3 vs. 6.7+/-0.4 mL,  $P<0.005$ ) y discomfort (8.6+/-0.4 vs. 9.9+/-0.6 mL,  $P<0.01$ ) durante la distensión con balón; también aumenta el tiempo de inicio de percepción de pirosis (6.0+/-0.9 vs. 10.7+/-0.6 min,  $P<0.005$ ) (41). Así mismo en pacientes con endoscopia y pH-metría normales, con esófago hipersensible y refractarios al IBP dos veces al día, el citalopram 20 mg durante 6 meses (n=39) en comparación con placebo (n=36); logró el control de los síntomas en el 61,5% en los tratados con citalopram vs 33,3 % en el grupo placebo ( $P=0.021$ ). Es de resaltar que no hubo pérdidas de los pacientes en el estudio y no se reportaron efectos adversos (40); sin embargo, se han documentado efectos adversos como: náuseas, ansiedad, insomnio, agitación, hipomanía, empeoramiento de la depresión e ideación suicida que pueden ocurrir al inicio del tratamiento; y además puede prolongar el QT y producir hiponatremia. (105). La fluoxetina ha mostrado mejoría sintomática en pacientes con pirosis funcional, al compararse con omeprazol y placebo (39). Los ISRS también pueden ejercer sus efectos sobre la percepción de la pirosis, de forma indirecta por vía de la hipervigilancia en los estados de ansiedad, en alteraciones del ánimo y del sueño (37).

Medicamentos como los antidepresivos tricíclicos también se han estudiado; la imipramina ha sido utilizada a dosis de 25 mg al día en comparación con placebo, en pacientes con

pirosis funcional e hipersensibilidad por reflujo, sin evidenciar mejoría en los síntomas (imipramina 37.2 vs placebo 37.5%; OR: 0.99; IC 95% 0.41-2.41); pero si ha logrado mejorar la calidad de vida ( $72 \pm 17$  vs  $61 \pm 19$  respectivamente;  $P=0,048$ ) (38). Otros antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina se han utilizado en alteraciones funcionales esofágicas como el dolor torácico de origen no cardiaco (76) y el globus faríngeo, siendo eficaces para el control de síntomas en estas entidades clínicas (77). En el estudio de You de globus faríngeo (77) los efectos adversos principales con amitriptilina 25 mg al día por 4 semanas, fueron principalmente somnolencia y mareo que desaparecieron en una semana de tratamiento. Otros síntomas como boca seca y estreñimiento no tuvieron diferencias significativas entre los grupos de comparación, pero se observó que mejoraron luego de 2 semanas de tratamiento. En el caso del dolor torácico funcional que no responde a IBP, el estudio de Park (76) demostró que el uso de amitriptilina 10 mg en la noche junto con rabeprazol dosis convencional de 20 mg/día (20 pacientes) era superior al grupo de IBP rabeprazol doble dosis al día de 20 mg (20 pacientes), en lograr la mejoría de > 50% de los síntomas de dolor (70,6% vs 26,3%;  $P = 0.008$ ). Los efectos adversos documentados fueron en el grupo de amitriptilina dos casos con efectos adversos como somnolencia y mareo, así como debilidad general (76). En cuanto al globus faríngeo sin respuesta al tratamiento con IBP, el estudio de You (77), se utilizó el tratamiento con amitriptilina 25 mg al acostarse comparándolo con pantoprazol 40 mg al día por 4 semanas de tratamiento, se determinó la mejoría de > 50% de los síntomas medidos con la escala Glasgow Edinburgh Throat Scale (GETS) y de la calidad del sueño. Después de 4 semanas de tratamiento la amitriptilina mostro mejoría en la escala GETS ( $1.25 \pm 1.84$  vs  $3.79 \pm 2.33$ ,  $P < 0.01$ ) y en la calidad del sueño ( $4.19 \pm 2.07$  vs  $8.5 \pm 4.97$ ,  $P < 0.01$ ). También se documentó en el SF-36, superioridad en el tratamiento con amitriptilina en los ítems de salud general ( $P=0.044$ ), vitalidad ( $P=0.024$ ), función social ( $P=0.049$ ) y salud mental ( $P=0.005$ ). Los efectos adversos más frecuentes con el uso de amitriptilina a esa dosis fueron somnolencia y mareo que desaparecieron luego de una semana de tratamiento; también se presentaron efectos como boca seca y estreñimiento (77). En el estudio de Faruqi, de tipo abierto no aleatorizado en pacientes con ERGE y ansiedad (99 pacientes), se comparó el efecto antes y después del inicio del tratamiento con la combinación de amitriptilina a 10 mg al día y pantoprazol 40 mg al día; comparando con solo pantoprazol, encontrando mejoría en los puntajes de GERD-Q (síntomas de ERGE) pirosis, regurgitación, dolor, náusea, alteración del sueño y medicación adicional ( $P=0.0001$ ), Así como mejoría en todos los ítem de calidad de vida (SF-8: salud general, funcionamiento

físico, rol físico, dolor corporal, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) ( $P < 0.0001$ ); en cuanto a la ansiedad la media del puntaje de ansiedad antes de la intervención fue de  $20.98 \pm 0.20412$  y al final del estudio a las 4 semanas fue de  $7.01 \pm 0.2292$ , con una media de diferencia de  $-13.97 \pm 0.03132$ , con  $P < 0.0001$ . No se reportaron efectos adversos al final del estudio (106).

### **2.4.3. Tratamiento quirúrgico**

La cirugía antirreflujo restaura la barrera antirreflujo y reduce los episodios de regurgitación; para esto se utiliza la funduplicatura laparoscópica, la cual se ha convertido en la técnica quirúrgica estándar (78), se utiliza como opción terapéutica para aquellos pacientes con reflujo gastroesofágico comprobado que persisten con síntomas a pesar de optimizar el tratamiento con IBP o en aquellos pacientes que tienen intolerancia a los medicamentos para la supresión ácida (7,14). El éxito de la funduplicatura laparoscópica se encuentra entre un 67%-95% y depende principalmente de la adecuada selección de pacientes y de la experiencia del grupo quirúrgico (79,80,81). En la selección de pacientes se requieren estudios como EGD, manometría y ph-metria sin IBP para establecer que se trata de una verdadera ERGE y para establecer enfermedades que contraindiquen la realización de la funduplicatura (78).

La popularidad de la cirugía ha disminuido debido a los efectos adversos y la durabilidad limitada, lo que se debe a que el área quirúrgica está sometida a estrés mecánico, disrupción, herniación y deslizamiento. La mortalidad en los 30 días posoperatoria se encuentra en un 0,1 a 0,2% (82), y las complicaciones estructurales en ese mismo periodo de tiempo incluyen: infección 1.1%, sangrado 0,9% y perforación esofágica 0,9% (83), la disfagia como complicación funcional es altamente frecuente y puede durar hasta tres meses después de realizado el tratamiento quirúrgico (84). Las complicaciones a largo plazo más frecuentes son la falla de la funduplicatura (herniación de la funduplicatura, formación de pouch, herniación paraesofágica) en un 2-23%, estenosis pos-funduplicatura 10%, síndrome de gas-bloat 10-32%; así como dismotilidad esofágica, dolor torácico y diarrea que en conjunto abarcan un 18-33% de los casos (78). Cuando los síntomas de la

ERGE persisten después de la cirugía antirreflujo, las opciones terapéuticas incluyen: tratamiento médico con IBP o dilatación endoscópica de estenosis péptica. Si los síntomas son controlados con IBP puede no ser necesario la realización de revisión quirúrgica. Las revisiones quirúrgicas tienen mayor complejidad pues tienen alteración de la anatomía de la unión esofagástrica y su posibilidad de éxito es menor.

#### **2.4.4. Otros tratamientos**

Los tratamientos endoscópicos para la ERGE se clasifican en: aquellos que refuerzan el esfínter esofágico inferior por inyección (Enteric, Gatekeeper, Plexiglas), los que realizan funduplicatura transoral sin incisión (Esophyx, Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler, Endocinch, NDO-plication); y finalmente los que utilizan la aplicación de radiofrecuencia en el esfínter esofágico inferior (Stretta) (85). Estos tratamientos tienen eficacia limitada pues sus efectos desaparecen con el tiempo y a largo plazo (más de 6 meses), los parámetros de TEA (Tiempo de exposición acida) son similares a los que se tiene antes del tratamiento quirúrgico, además tienen en conjunto efectos adversos entre los que se encuentra disfagia, odinofagia, dolor retroesternal y epigástrico (86); así como efectos más serios como perforación, neumotórax, sangrado, gastroparesia, neumonía aspirativa, todas con potencial mortalidad (87). Es de resaltar que la eficacia sostenida de los tratamientos endoscópicos antirreflujo es menor que la obtenida por la cirugía antirreflujo laparoscópica y por lo tanto no son una alternativa al tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Las sociedades: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) y la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), recomiendan el uso de estas técnicas en pacientes bien seleccionados con ERGE comprobado que no responde a tratamiento con IBP (86, 88). El paciente candidato a este tipo de tratamiento es aquel que tiene ERGE comprobado del fenotipo no erosivo o que tenga esofagitis erosiva grado A o B de la clasificación de los Ángeles, que no tenga alteración anatómica como hernias hiatales grandes o alteraciones de la motilidad esofágica, pacientes que no deseen tomar IBP o que quieran evitar posibles efectos adversos de la funduplicatura laparoscópica. En todos los casos los pacientes deben ser informados sobre los efectos adversos y sobre el beneficio a corto plazo. Además, los endoscopistas que realicen los procedimientos deben

contar con el entrenamiento suficiente y los tratamientos deben realizarse en centros con experiencia documentada (85).

También se ha realizado el tratamiento de aumento magnético de la función del esfínter esofágico inferior, cuya primera descripción se realizó por primera vez en 2008, actualmente el sistema se conoce como LINX Reflux Management System aprobado por la FDA; este consiste en un anillo de imanes que son ubicados en el EEI mediante técnica laparoscópica, el cual funciona como válvula de doble vía, permitiendo el paso del bolo alimenticio y también de eructos y vómitos; la tasa de complicaciones es baja 0,1% en los primeros 90 días posoperatorio, la tasa de retiro es de 2,7%; tiene menor probabilidad de causar síndrome de gas-bloat en comparación con la técnica quirúrgica RR: 0,71 (IC95% 0,54-0,94); sin embargo, aún se requieren estudios a largo plazo para determinar la seguridad de este método (88).

## 2.5. Calidad de vida

Se han utilizado en la ERGE cuestionarios para evaluar la calidad de vida; estos se clasifican como genéricos, específicos o híbridos; los genéricos son aquellos que evalúan el impacto de la ERGE en la calidad de vida de los pacientes en múltiples escenarios de la vida del paciente, como es el caso del cuestionario Short-form (SF-36) (89,90).

Los cuestionarios específicos evalúan calidad de vida en la ERGE logrando una mayor sensibilidad para la enfermedad, además pueden determinar cambios en la calidad de vida en el tiempo (90,91). Ninguno de estos se puede catalogar como el patrón de oro para determinar la calidad de vida; como ejemplos se encuentran: el Health related quality of life scale for GERD (GERD-HRQL) (92), GERD-QoL (93), Quality of reflux questionnaire (Reflux-Qual) (94), GERDyzer (95), QOL questionnaire para pacientes que van a cirugía antireflujo (QOLARS) (96).



Los cuestionarios híbridos son genéricos a cualquier condición gastrointestinal e incluye síntomas no solo gastrointestinales sino también aspectos generales de salud; a esta categoría corresponden: QOLRAD (Quality of life in reflux and dyspepsia) (97) y el DIGEST questionnaire (98).

El uso de los cuestionarios tanto genéricos como específicos para ERGE, no son mutuamente excluyentes y pueden ser inclusive complementarios. Lamentablemente la mayoría de las escalas específicas no han sido validadas ni adaptadas a nuestro medio.

El SF-36 fue desarrollado en los EUA hacia los años noventa del siglo pasado, es aplicable a pacientes y a la población general, se utiliza en personas con edad igual o mayor a 14 años, y puede realizarse autoadministrado, mediante entrevista personal o telefónica (99). Ha servido como comparador en la calidad de vida en diferentes enfermedades, y tiene adecuadas propiedades psicométricas. Se ha empleado a nivel mundial en por lo menos 400 estudios que abarcan diferentes enfermedades y algunas de sus versiones se han utilizado en otros países para la validación de escalas específicas de calidad de vida de la ERGE (90,100). El cuestionario SF-36 ha tenido validación en España (101) y también ha sido adaptado en nuestro país (102). El cálculo correcto de las mediciones globales o de los componentes de salud física o mental, requieren del uso de algoritmos especiales, cuya propiedad es de una compañía privada, lo cual limita su uso (103).



## **3. Capítulo 3. Metodología**

### **3.1. Tipo de estudio**

El presente es un estudio intervencional abierto prospectivo, basado en datos reales de la práctica clínica diaria. Se realizó en una cohorte de pacientes adultos mayores de 18 años, con ERGE y que fueron atendidos en la consulta externa del Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de Bogotá.

### **3.2. Fases del Estudio**

Para garantizar la factibilidad del estudio se requirió la realización del estudio en dos fases:

#### **Fase 1.**

Elaboración del protocolo de investigación

Evaluación del par académico

Aprobación por comité de ética médica

Implementación de la metodología

Recolección del 30% de la muestra del estudio

Informe de resultados al culminar la primera fase

El título de este trabajo es: **“Impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico que tienen falta de respuesta clínica al IBP. Fase 1.”**

Estuvo a cargo del estudiante de Gastroenterología: Janer Nelson Lozano Martínez, y le sirve para cumplir con el requisito de trabajo de grado para optar al título de gastroenterólogo.

**Fase 2.**

Recolección del 70% de la muestra faltante del estudio

Consolidación de datos y su análisis; presentación del informe final.

El título de este trabajo será **“Impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico que tienen falta de respuesta clínica al IBP. Fase 2.”**

Inicio de esta fase a definir.

### **3.3. Definición de Conceptos**

#### **3.3.1. Síntomas típicos de la ERGE**

- Pirosis: se refiere a la sensación quemante en el área retroesternal.
- Regurgitación: Percepción de reflujo del contenido gástrico en el esófago, en la boca o hipofaringe y que el paciente lo identifica como “agrieras” o “acidez”.

#### **3.3.2. Cumplimiento del tratamiento con esomeprazol**

Para efectos del presente estudio se considera que el paciente cumple el tratamiento con Esomeprazol (ESO), cuando tiene una formulación adecuada y toma el ESO todos los días, 30 minutos antes de comer acorde con su dosificación (ya sea antes del desayuno o antes del desayuno y de la cena); de no ser así, se considera que el paciente no cumple el tratamiento con Esomeprazol.

### 3.3.3. Optimización del tratamiento

En este estudio la optimización del tratamiento con IBP consistió en:

Optimización mediante recomendaciones generales sobre bajar de peso, abandono del tabaquismo y reducción del estrés y educación del paciente que no cumple con el tratamiento farmacológico, en este último caso se continuó con la misma dosis que tenía formulada previamente.

Optimización mediante el aumento de la dosis de esomeprazol, se realizó cuando el paciente cumplía con el tratamiento. El aumento de la dosis de esomeprazol se realizó de la siguiente forma:

- Dosis de 20 mg antes del desayuno, se aumentó a 20 mg antes del desayuno y 20 mg antes de la cena.
- Dosis de 20 mg antes del desayuno y la cena, se aumentó la dosis a 40 mg antes del desayuno y 40 mg antes de la cena.
- Dosis de 40 mg antes del desayuno, se aumentó la dosis a 40 mg antes del desayuno y 40 mg antes de la cena.
- Cuando el paciente tenía la dosis máxima de esomeprazol (40 mg antes del desayuno y antes de la cena) sin tener respuesta clínica, se adicionó amitriptilina 12,5 mg noche como tratamiento neuromodulador.

### 3.3.4. Respuesta clínica al esomeprazol

Correspondió a dos o menos episodios de pirosis o regurgitación por semana, estando en tratamiento con esomeprazol durante 12 semanas.

### 3.3.5. Falta de respuesta clínica al esomeprazol

Correspondió a la persistencia de episodios de pirosis o regurgitación, es decir tres o más episodios de reflujo por semana, a pesar de estar en tratamiento con esomeprazol por 12 semanas.

## 3.2. Criterios de selección

### 3.2.1. Criterios de Inclusión

Se incluyeron los pacientes que cumplían los siguientes requisitos:

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Síntomas típicos de ERGE: pirosis y/o regurgitación, tres o más veces por semana.
- Tratamiento con esomeprazol 12 o más semanas, sin importar si cumple o no cumple con el tratamiento.

### 3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio:

- Menores de 18 años
- Mujeres embarazadas.
- Uso de otro IBP
- Intolerancia al esomeprazol o amitriptilina
- Estar tomando neuromoduladores (ISRS o antidepresivos tricíclicos)
- Complicaciones de la ERGE: estenosis, esófago de Barrett o cáncer esofágico.
- Hallazgos endoscópicos de esofagitis eosinofílica: anillos fijos (traquealización), surcos y crestas, papel crepé, esófago felino, edema de la mucosa, disminución de vascularidad, anillos esofágicos estenosis difusa, estrechamiento del calibre, mucosa frágil, laceraciones al paso del endoscopio (104).
- Cirugía previa del tracto gastrointestinal alto.

- Cáncer gastrointestinal actual o previo.
- Trastornos motores del esófago.
- Pacientes con patología psiquiátrica diagnosticada (TAB, ansiedad, depresión) y que estén en tratamiento farmacológico con antidepresivos, ansiolíticos, entre otros.
- Pacientes con comorbilidad debilitante activa: enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, falla cardíaca, EPOC; cirrosis, enfermedad renal crónica, esclerosis sistémica, gastroparesia.

### 3.3. Intervenciones

La estrategia general de optimización se aplicó a todos los pacientes con tres o más episodios de síntomas de reflujo (pirosis o regurgitación) por semana, que cumplieran los criterios de selección. El siguiente es el protocolo de optimización:

A todos los pacientes se les explicó que deben seguir siempre las modificaciones del estilo de vida: bajar de peso, abandonar el tabaquismo, controlar el estrés (**Anexo C**).

Se determinó la dosis de esomeprazol que venía tomando el paciente, y se conformaron los siguientes grupos:

Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno

Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno y la cena

Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno

Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno y la cena

En cada uno de los grupos se verificó los criterios de cumplimiento de la prescripción de esomeprazol: bien formulado, lo toma todos los días, lo toma 30 min antes de comidas (desayuno y/o cena).

En caso de no cumplir con el tratamiento: se le reforzó la información al paciente sobre que es la ERGE, las complicaciones que produce la enfermedad, se le explicó cómo funcionan los IBP y porque se debe tomar el medicamento continua y correctamente

**(Anexo C).** Estos pacientes se revaloraron a las 12 semanas para determinar su respuesta al tratamiento.

Si había cumplimiento al tratamiento con esomeprazol y no tenía respuesta clínica; entonces se reforzaba el cumplimiento **(Anexo C)** y se aumentaba la dosis de esomeprazol así:

- Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno; se aumentó a esomeprazol 20 mg 30 min antes del desayuno y la cena.
- Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno y la cena; se aumentó a esomeprazol 40 mg 30 min antes del desayuno y la cena.
- Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno; se aumentó a esomeprazol 40 mg 30 min antes del desayuno y la cena.
- Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno y la cena; se mantuvo esa dosis de esomeprazol y se adicionó amitriptilina 25 mg en la noche. En este caso se le explicó al paciente que tenía una alta probabilidad de padecer una sobreposición entre reflujo gastroesofágico y un trastorno esofágico funcional, y que se le formulaba un neuromodulador para modificar la percepción de los síntomas.

A las doce semanas de realizada la intervención se evaluó la respuesta a la optimización en cada uno de los subgrupos del estudio.

Se consideró que el paciente había respondido a la optimización cuando tenía dos o menos episodios de pirosis o regurgitación por semana, lo cual se evaluó en cada uno de los grupos de intervención.

En el caso de no lograr cumplimiento del tratamiento se realizó nuevamente la estrategia de informar y educar al paciente (**“Información y Recomendaciones para el paciente”, Anexo C**) y en las siguientes 12 semanas se revaluó la respuesta clínica. En los que tenían cumplimiento del tratamiento sin lograr respuesta clínica, se les aumentó progresivamente la dosis de esomeprazol cada 12 semanas. **(Flujograma de intervenciones Anexo D y Flujograma de seguimiento Anexo E).**



Mediante el cuestionario de **“Seguimiento optimización del tratamiento de la ERGE” (Anexo B)** se evaluó el cumplimiento del tratamiento con esomeprazol y la respuesta clínica obtenida.

### **3.4. Procedimientos y Recolección de la información**

Fueron objeto del presente estudio aquellos pacientes que durante la consulta de Gastroenterología manifestaran síntomas típicos de reflujo gastroesofágico sin respuesta clínica al tratamiento con esomeprazol y que tuvieran los criterios de selección.

Luego de esto se realizó una explicación clara sobre el alcance del estudio y cuando el paciente manifestaba su voluntad de participar; se diligenció el **“Consentimiento informado” (Anexo A)**. Una vez firmado el consentimiento, se diligenció el formato: **“Seguimiento optimización del tratamiento de la ERGE” (Anexo B)**.

Posteriormente se impartió la **“Información y recomendaciones para el paciente” (Anexo C)**. En el caso de que requiriera del aumento de la dosis de esomeprazol, el médico gastroenterólogo realizaba la fórmula médica con el incremento de la dosis de acuerdo con el protocolo planteado.

Al final de las 12 semanas de haber realizado la intervención, se contactó telefónicamente al paciente y se le evaluó mediante el formato **“Seguimiento optimización del tratamiento de la ERGE” (Anexo B)**. En el caso de persistir los síntomas de la ERGE (3 o más episodios de reflujo por semana) se citó el paciente a una cita de control para aumentar las dosis de esomeprazol según el protocolo.

### **3.5. Tamaño de la muestra**

Se calculó un tamaño de muestra de 446 participantes con un nivel de confianza del 95%, un poder del 90% y una proporción aproximada de toma inadecuada de esomeprazol del

45% y que toma correctamente el medicamento 55%, persistencia de síntomas de 46% en los que toman esomeprazol una sola vez al día, persistencia de síntomas de 20% en los que toman esomeprazol dos veces al día, teniendo en cuenta un 20% de pérdidas, se espera que el tamaño total de la muestra se distribuya de la siguiente manera:

- Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno; 157 participantes, de los cuales se espera se distribuyan así:  
Cumplen adecuadamente con el tratamiento: 86  
No cumplen adecuadamente el tratamiento: 71
- Esomeprazol 20 mg, 30 min antes del desayuno y la cena; 66 participantes, de los cuales se espera se distribuyan así:  
Cumplen adecuadamente con el tratamiento: 36  
No cumplen adecuadamente el tratamiento: 30
- Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno; 157 participantes, de los cuales se espera se distribuyan así:  
Cumplen adecuadamente el tratamiento: 86  
No cumplen adecuadamente el tratamiento: 71
- Esomeprazol 40 mg, 30 min antes del desayuno y la cena; 66 participantes, de los cuales se espera se distribuyan así:  
Cumplen adecuadamente el tratamiento: 36  
No cumplen adecuadamente el tratamiento: 30

En la primera fase se recolectó más del 30% de la muestra y el resto se recolectará en la segunda fase del estudio.

### **3.6. Análisis estadístico**

Para evaluar la proporción de pacientes con falta de respuesta terapéutica antes y después de la intervención se utilizó la prueba de Mc. Nemar, para comparar variables cuantitativas la prueba de  $X^2$ , y para comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de student. Se tuvo en cuenta un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo, y las

pérdidas del estudio se analizaron como no cumplimiento y no respuesta al tratamiento. Se utilizó el programa SPSS-26 para el análisis de los datos.

### 3.6.1. Análisis por subgrupos

El análisis se realizó por subgrupos de acuerdo con las dosis de esomeprazol al iniciar el estudio y según las dosis de esomeprazol con que se finalizó el estudio.

Aspectos analizados en cada subgrupo:

- Porcentaje de cumplimiento del tratamiento con esomeprazol
- Porcentaje de respuesta clínica con la optimización del esomeprazol
- Porcentaje de respuesta clínica con dosis máxima de esomeprazol (40 mg 30 min antes del desayuno y cena) y adición del neuromodulador amitriptilina.

### 3.6.2. Variables

#### 3.6.2.1. Variables demográficas

Las variables seleccionadas para estudio fueron: edad, género y ocupación, su operacionalización se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Variables demográficas**

Variable	Definición Conceptual	Tipo	Escala	Codificación
Edad	Tiempo de vida de una persona medida en años cumplidos	Cuantitativa continua	Ordinal	1= Adulto joven:<35 años 2= Adulto maduro: 35 a 59 años 3= Adulto Mayor-edad avanzada: 60-74 años

				4= Adulto Mayor anciano: 75-89 años
<b>Género</b>	Rasgos biológicos de un individuo que le asignan un rol masculino o femenino	Cualitativa	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
<b>Ocupación</b>	Tipo de trabajo al que se dedica un individuo	Cualitativa	Nominal	Trabajo del individuo

### 3.6.2.2. Variables Clínicas

La operacionalización de estas variables se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2. Variables Clínicas**

	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Codificación</b>
<b>Respuesta clínica al Esomeprazol</b>	Hay respuesta clínica si tiene dos o menos episodios de reflujo por semana Sin respuesta clínica si tiene tres o más episodios de reflujo por semana	Cualitativa	Nominal	1= Respuesta clínica 2= Sin respuesta clínica
<b>Respuesta clínica al Esomeprazol + amitriptilina, en el caso de no respuesta a Esomeprazol</b>	Hay respuesta clínica si tiene dos o menos episodios de reflujo por semana Sin respuesta clínica si tiene tres o más episodios de reflujo por semana	Cualitativa	Nominal	1= Respuesta clínica 2= Sin respuesta clínica
<b>Dosis utilizada de IBP</b>	40 mg cada día 40 mg cada 12 horas	Cualitativa	Nominal	1= 20 mg cada día 2= 40 mg cada día 3= 20 mg 2 veces al día 4=40 mg 2 veces al día

<b>Cumplimiento toma continua del esomeprazol</b>	Lo toma todos los días y lo toma 30 min antes del desayuno o 30 min antes de la cena	Cualitativa	Nominal	0= Cumple 1= No cumple
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de tabaco sin importar la cantidad de cigarrillos consumidos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<b>Estrés</b>	Manifiesta algún grado de estrés o ansiedad	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<b>Esofagitis en la Esofagogastroduodenoscopia</b>	Presencia de erosiones	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si
<b>Grado de esofagitis</b>	Esofagitis Grado A: erosiones cortas no confluentes B: erosiones largas >5 mm no confluentes C: erosiones largas >5 mm confluentes en menos 75% D: erosiones largas >5 mm confluentes en mas de 75%	Cualitativa	Nominal	1= Grado A 2= Grado B 3= Grado C 4= Grado D
<b>Peso corporal</b>	Kilogramos que pesa un individuo	Cuantitativa continua	De razón	Continua, por kg de peso
<b>Estatura</b>	Metros lineales que mide un individuo en posición de pies	Cuantitativa continua	De razón	Continua en metros lineales
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación entre peso corporal y el cuadrado de la estatura en metros del individuo	Cuantitativa continua	De razón	Continua en Kg/m <sup>2</sup>

### 3.7. Consideraciones éticas

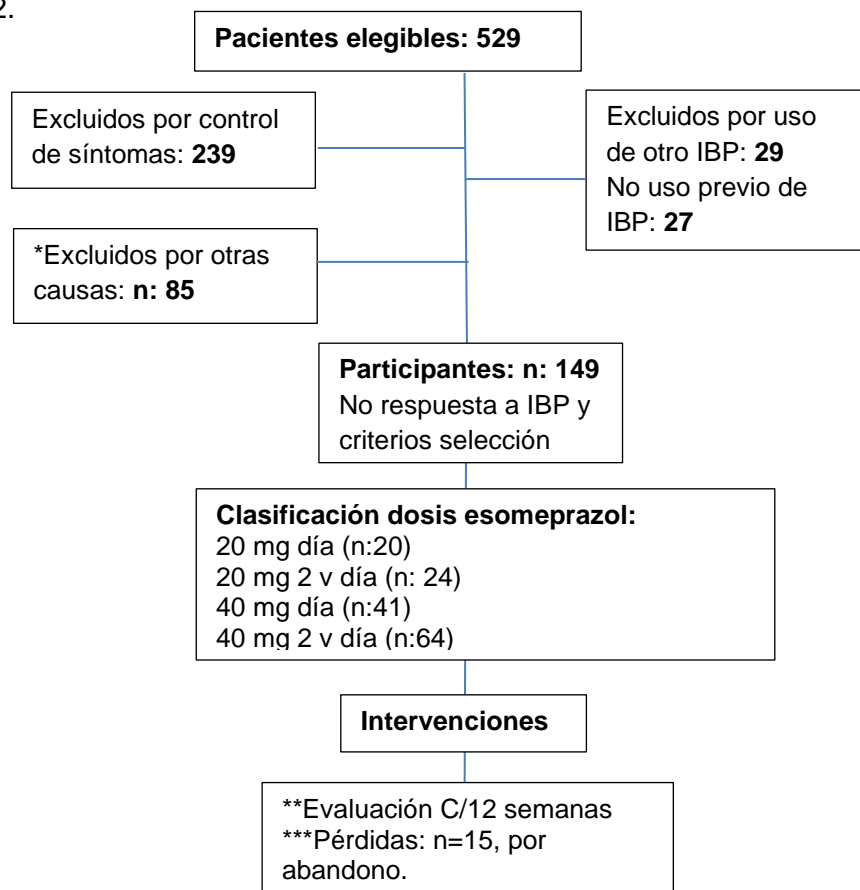
La presente investigación se clasificó de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución Colombiana 008430 de 1993 del Ministerio De Salud; Título II, Artículo 11, como una investigación con riesgo mínimo; que corresponde a la que se realiza con medicamentos de uso común; como es el caso del esomeprazol el

cual tiene un amplio margen terapéutico, se encuentra registrado ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, y fue empleado según indicaciones, dosis y vías de administración establecidas para enfermedad por reflujo gastroesofágico, así mismo la amitriptilina se encuentra dentro de la farmacopea aprobada en Colombia y las dosis a empleadas en el presente estudio cuentan con escasos efectos adversos reportados. Finalmente, las recomendaciones específicas sobre el cumplimiento del tratamiento, toma apropiada del esomeprazol y las recomendaciones generales para el control de factores de riesgo (obesidad, tabaquismo), también hacen parte de las investigaciones de riesgo mínimo, por lo que se requirió del consentimiento informado, el cual será diligenciado por los participantes del estudio **(Anexo A)**.

Teniendo en cuenta que la historia clínica tiene un carácter privado, obligatorio y sometido a reserva; este estudio se rigió por lo descrito en la resolución 1995 de 1999, en la cual se establecen las normas para el manejo de la historia clínica. Los datos sensibles de los pacientes no estuvieron disponibles en la base de datos final. Se creó un sistema de codificación basado en las iniciales del paciente y la fecha de ingreso al estudio. Los códigos y su relación con las historias clínicas de los pacientes solo están a disposición de los investigadores principales en un archivo con clave para su acceso.

## 4. Capítulo 4. Resultados

Se identificaron 529 pacientes elegibles, se excluyeron 380 y finalmente se seleccionaron 149. Figura 2.



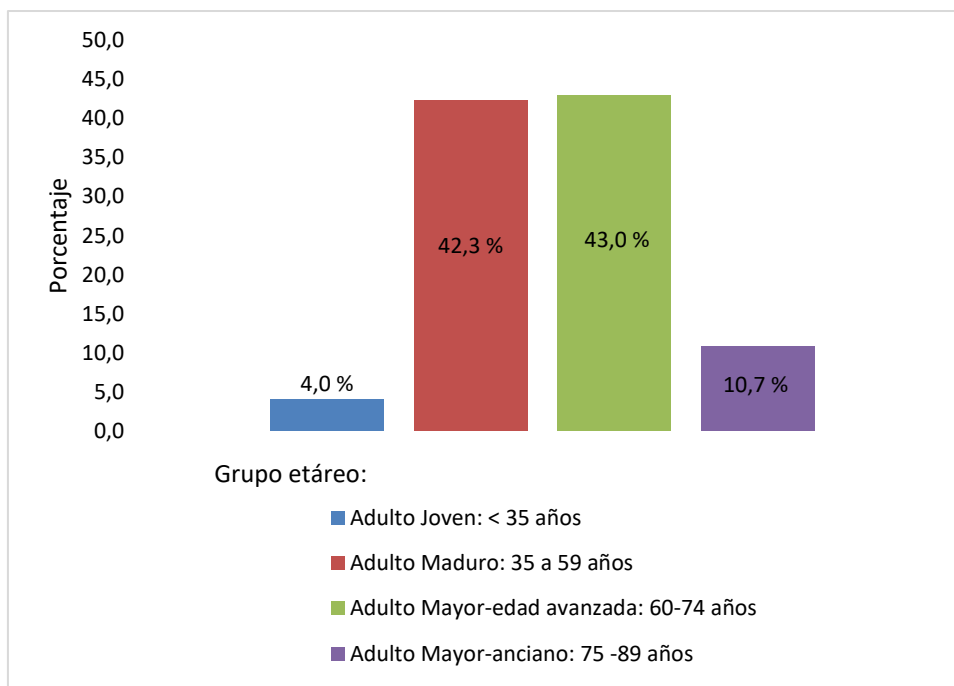
**Figura 2. Selección de pacientes**

\* **Excluidos por otras causas:** enfermedad psiquiátrica en tratamiento 11,32%, esófago de Barrett 6.32%, Cirugía gastrointestinal 4.73, intolerancia a amitriptilina o esomeprazol 1,58%, no acepta participar 2.11% (porcentajes del total de excluidos). \*\*La intervención finalizaba con la respuesta clínica del participante, \*\*\*Pérdidas analizadas como falta de respuesta al tratamiento

## 4.1. Características generales de los pacientes

El promedio de edad de los pacientes del estudio fue de 59,6 años  $\pm$  12,5; la mayoría estaban en el grupo de edad entre 60-74 años (43,2%) seguidos por el grupo de 35 a 59 años (42,3%), Figura 3. Las mujeres representaron la mayor proporción de pacientes 83,2%, Tabla 1.

**Figura 3. Grupo de edad de los pacientes**



Distribución de pacientes por grupo de edad de los participantes del estudio

La característica más común fue el sobrepeso y la obesidad (38,9% y 24,8% respectivamente). Los hallazgos endoscópicos más frecuentemente encontrados fueron la esofagitis grado A (47,0%); la hernia hiatal se presentó en el 14,1% de los participantes.

En la tabla 3 se resumen las características de los pacientes del estudio.



**Tabla 3 Características de los pacientes incluidos en el estudio**

Ítem	Incluidos en estudio (n=149)	
	Media	Desviación estándar
<b>Edad</b>	59,6	± 12,5
<b>Peso</b>	67,3	± 11,9
<b>Talla</b>	1,6	± 0,07
<b>IMC</b>	27,0	± 4,5
<b>Género</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	124	83,2%
<b>Ocupación</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Pensionado	62	41,6%
Docente	59	39,6%
Hogar	22	14,8%
Otros	6	4,0%
<b>IMC</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
IMC normal	54	36,2%
Sobrepeso	58	38,9%
Obeso	37	24,8%
<b>Estilo de Vida</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Fumadores	3	2,01%
Estrés	87	58,4%
<b>Dosis Esomeprazol</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
20 mg día	20	13,4%
20 mg 2 v día	24	16,1%
40 mg día	41	27,5%
40 mg 2 v día	64	43,0%
<b>Esofagitis</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
No esofagitis	63	42,3%
Si esofagitis		
Grado A	70	47,0%
Grado B	10	6,7%
Grado C	5	3,4%
Grado D	1	0,7%
<b>Hernia hiatal</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Presente	21	14,1%

El 63,1% de los participantes del estudio no tomaban de forma adecuada el tratamiento al iniciar el estudio; la dosis de esomeprazol de 40 mg dos veces al día fue la que tuvo el más bajo cumplimiento del tratamiento (76,6%). Tabla 4.

**Tabla 4. Dosis de esomeprazol y cumplimiento del tratamiento al ingresar al estudio**

Dosis Esomeprazol	Cumplimiento	%	No cumplimiento	%	Total	%
20 mg día	10	50,0	10	50,0	20	13,4
40 mg día	19	46,3	22	53,7	41	27,5
20 mg 2 v día	11	45,8	13	54,2	24	16,1
40 mg 2 v día	15	23,4	49	76,6	64	43,0
<b>Total</b>	55	36,9	94	63,1	149	100,00

## 4.2. Pérdidas del estudio

El total de pérdidas fue de 15/ participantes (10,1%) un porcentaje menor al esperado (20%). Las pérdidas se produjeron por abandono del participante y fueron analizadas como no respuesta o no cumplimiento del tratamiento.

## 4.3. Respuesta clínica general

La evaluación de la optimización se realizó desde agosto del 2019 hasta marzo del 2020. No se encontró relación entre la edad y el género de los pacientes, con la respuesta clínica al tratamiento, ni con el cumplimiento.

Dentro de las recomendaciones en la optimización del tratamiento para reflujo refractario, la reducción del peso en obesos es un objetivo clave, en la Tabla 5 se describe su variación desde el inicio del estudio. Los pacientes con sobrepeso lograron una reducción en promedio de 0,5 kg (IC95% -0,1-1,1) y una variación del IMC de 0,2 (IC95% -0,04-0,45). Para los obesos la media de reducción del peso corporal fue de 1,43 Kg (IC95% 0,36–2,51) y del IMC de 0,6 (IC95% 0,17-1,04).

**Tabla 5. Cambios en el Peso e Índice de Masa Corporal**

<b>Categoría IMC</b>	<b>Ítem</b>	<b>Media Inicio</b>	<b>Media Final</b>	<b>p</b>
<b>Normal</b>	<b>Peso</b>	58,50 ± 7,15	58,81 ± 7,45	0,229
	<b>IMC</b>	22,74± 1,78	22,87± 1,94	0,254
<b>Sobrepeso</b>	<b>Peso</b>	66,05 ±6,07	65,55 ± 6,58	0,100
	<b>IMC</b>	27,17±1,42	26,97±1,63	0,113
<b>Obesidad</b>	<b>Peso</b>	82.3 ± 10.1	80.8 ± 10.8	0.007
	<b>IMC</b>	33.1 ± 3,0	32.5 ± 3.1	0.007

Peso en Kg; IMC Kg/m2: normal: <25 kg/m2, sobrepeso: 25 a 29,9 kg/m2, obesidad≥30 Kg/m2

#### 4.4. Cumplimiento del tratamiento con IBP

Al final de la intervención se observó un incremento en el cumplimiento del tratamiento del 44,3% (p<0.001) Tabla 6.

**Tabla 6. Cumplimiento del tratamiento antes y al final de la optimización**

<b>Tabla 4. Cumplimiento</b>		<b>Cumplimiento Final</b>					
		<b>Si</b>	<b>%</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Cumplimiento Inicial</b>	<b>Si</b>	53	96,36	2	3,64	55	<b>36,91*</b>
	<b>No</b>	68	72,34	26	27,66	94	63,09
<b>Total</b>		121	<b>81,21**</b>	28	18,79	149	100%

\*Cumplimiento inicial: 36,9% (IC95% 29,07%-44,75%) vs \*\*Cumplimiento final: 81,21% (IC95% 74,86% - 87,55%). Diferencia significativa en el cumplimiento al inicio y el final (p<0,001).

Se encontró una relación directa entre la adherencia y la respuesta al tratamiento (con o sin amitriptilina; p<0.001 respectivamente).

La dosis de esomeprazol con la que se obtuvo el más alto cumplimiento fue la dosis de 40 mg 2 veces al día 81.2%, Tabla 7.

**Tabla 7. Cumplimiento obtenido según la dosis de esomeprazol**

Dosis esomeprazol	SI	%	No	%	Total	*p
20 mg al día	6	54,55	5	45,45	11	0,289
40 mg al día	19	79,17	5	20,83	24	<0,0001
20 mg 2 veces al día	11	73,33	4	26,67	15	0,008
40 mg 2 veces al día	85	86,77	14	14,14	99	<0,0001
<b>Total</b>	121	81,21	28	18,79	149	<0,0001

#### 4.5. Evolución de la respuesta clínica según la dosis con la que inicio el estudio

Respuesta clínica a la optimización según las dosis de esomeprazol con las que se inició:

- Inicio 20 mg cada día: 20 pacientes
  - Respuesta con la misma dosis: 6/20 30%
  - Respuesta con 40 mg día: 4/20 20%
  - Respuesta con 20 mg 2 v día: 3/20 15%
  - No respuesta con 40 mg 2 v día: 2/20 10%
  - No lograron Cumplimiento/pérdidas: 5/20 25%
  
- Inicio 40 mg cada día: 41 pacientes
  - Respuesta con la misma dosis: 15/41 36,6%
  - Respuesta con 40 mg 2 v día: 18/41 43,9%
  - No respuesta con 40 mg 2 v día: 1/41 2,4%
  - No respuesta adición amitriptilina: 2/41 4,9%
  - No lograron cumplimiento/pérdidas: 5/41 12,2%
  
- Inicio 20 mg 2 veces al día: 24 pacientes
  - Respuesta con la misma dosis: 10/24 41,6%

Respuesta con 40 mg 2 v día:	11/24	45,8%
Respuesta adición amitriptilina:	1/24	4,2%
No respuesta adición amitriptilina:	1/24	4,2%
No cumplimiento/pérdidas:	1/24	4,2%
• Inicio 40 mg 2 veces al día: 64 pacientes		
Respuesta a la misma dosis:	41/64	64,1%
Respuesta adición amitriptilina:	14/64	21,9%
No respuesta adición amitriptilina:	4/64	6,2%
No cumplimiento/pérdidas:	5/64	7,8%

La dosis inicial de esomeprazol con la que se tuvo más alta respuesta clínica correspondió a las de esomeprazol 40 mg dos veces al día (64,1%), seguido de la dosis de 20 mg dos veces al día (41,6%).

#### **4.6. Respuesta clínica con esomeprazol al final del estudio**

Al optimizar la terapia, la respuesta clínica mejoró de forma significativa, documentando mejoría en el 74,5% (IC95% 67,20% - 81,44%;  $p < 0.001$ ) de los pacientes que no tenían respuesta clínica con esomeprazol.

La respuesta a la optimización tuvo significancia estadística para todos los grupos de dosis de esomeprazol, el grupo de 20 mg dos veces al día tuvo el más alto porcentaje de respuesta clínica (93,33%), sin embargo, no hubo diferencia significativa en la respuesta clínica entre las dosis de esomeprazol ( $p=0.136$ ), Tabla 8.

**Tabla 8. Respuesta clínica según la dosis de esomeprazol al final del estudio**

Dosis esomeprazol	Respuesta	%	Sin Respuesta	%	Total
20 mg día*	6	54,55	5	45,45	11
40 mg día*	19	79,17	5	20,83	24
20 mg 2 veces día*	14	93,33	1	6,67	15
40 mg 2 veces día*	72	72,73	27	27,27	99
<b>Total</b>	111	74,50	38	25,50	149

\*Diferencia significativa después de la intervención con cada dosis ( $p < 0,001$ )

No hay diferencia en la respuesta obtenida entre las diferentes dosis ( $p = 0,136$ )

#### 4.7. Respuesta clínica con amitriptilina y dosis máxima de esomeprazol

Veintisiete pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento optimizado con esomeprazol a dosis máxima, 5 no continuaron el estudio, 22 continuaron con amitriptilina 12,5 mg noche más esomeprazol 40 mg cada 12 horas; de estos, 15 tuvieron respuesta clínica (68,18%;  $p < 0,001$ ); Tabla 9.

**Tabla 9. Respuesta clínica con amitriptilina y dosis máximas de esomeprazol**

Seguimiento	Respuesta	%	Sin Respuesta	%	Total
Primer control	13	86,67	2	9,09	15
Segundo control	1	16,67	5	22,73	6
Tercer control	1	100,00	0	0,00	1
<b>Total</b>	15	68,18	7	31,82	22

El efecto adverso más frecuente fue somnolencia diurna (8 pacientes 53,3%;  $p = 0,004$ ).

## **4.8. Respuesta clínica acumulada de la optimización**

En los pacientes con ERGE que no tienen respuesta al tratamiento con esomeprazol, el manejo secuencial desde la optimización del esomeprazol hasta la adición de amitriptilina más esomeprazol logró la mejoría acumulativa en el control de los síntomas del 86% (IC95% 78,6%-90,4%).





## 5. Capítulo 5. Discusión

El presente trabajo, se ha realizado en una cohorte de pacientes de consulta externa rutinaria, en el cual no se tienen suficientes recursos económicos para estudiar exhaustivamente los pacientes con ERGE. Adicionalmente hay evidencia de que la falta de respuesta al tratamiento incluye en muchos pacientes una inadecuada prescripción de los IBPs (31,32). Otras causas incluyen falta de adherencia al tratamiento (25-27), insuficiente inhibición de ácido con una sola dosis al día (21), biodisponibilidad de los IBP (12,13), reflujo gastroesofágico no ácido (66), esofagitis eosinofílica (66), acalasia (66), obesidad (15), tabaquismo (17) y estrés (18), o también un trastorno funcional sobrepuesto o uno de estos trastornos como entidad primaria (33,35). Por lo anterior, la evaluación de los pacientes refractarios debe comenzar con una adecuada valoración de los síntomas, esófago sin alteraciones endoscópicas o con esofagitis erosiva (C o D de los Ángeles) (8). Además, determinar la presencia o no de obesidad, estrés tabaquismo, verificación del cumplimiento de la formulación de los IBPs etc. (15,17,18, 21,25-27).

En este estudio se diseñó un protocolo de intervenciones para los pacientes clasificados con reflujo refractario por inadecuada respuesta al tratamiento con Esomeprazol, el primer paso fue la optimización del tratamiento, logrando una mejoría sintomática en el 75% de los pacientes previamente clasificados como refractarios, con resultados similares a los reportados por Fass y Shapiro (24). La optimización tiene dos pilares fundamentales: el primero es garantizar la adherencia, con lo que se obtiene una respuesta clínica en el 71.4% de los casos. No obstante, hay un porcentaje de pacientes que no mejoran y el

siguiente paso es incrementar la dosis del IBP (dos veces al día), logrando mejoría en el 74,5% de los pacientes, resultados más favorables que los reportados en el estudio de Fass y Murthy (107), que al incrementar la dosis a dos veces al día lograron resolución de los síntomas solo en un 20% (108).

En el grupo de pacientes que no responden a pesar de las estrategias de optimización, adicionamos un neuromodulador visceral (amitriptilina), teniendo en cuenta que estudios previos han demostrado que cuando un paciente recibe dos dosis de IBP, se logra una profunda supresión de ácido y en el 90% de ellos la persistencia de los síntomas se debe a un trastorno funcional sobrepuesto (34). Charbel y col (63), encontraron que cuando los pacientes reciben dos dosis de omeprazol, sólo el 3.8% tenían pH-metría esofágica anormal. En otro estudio se encontró que la probabilidad de una pH-metría normal, utilizando dosis dobles de IBP es 11 (IC95% 4.3-30.1  $p < 0.01$ ) (63). En nuestro estudio el 68.2% de los pacientes (15 de 22), que tenían dos dosis de esomeprazol tuvieron mejoría clínica al adicionarles amitriptilina. Resultados similares encontraron Faruqi y col (106) quienes, al adicionar amitriptilina a pantoprazol, mejoró la pirosis en 65% de los pacientes y la regurgitación en 94.2%. En ese estudio no se reportaron efectos adversos, en contraste con el presente estudio, en el cual, el 53% de los pacientes manifestó somnolencia leve, sin que le interfiriera con sus actividades cotidianas. Recientemente Abdallah y cols (33) encontraron que al comparar los pacientes con y sin respuesta a una dosis de IBP, la impedancio-pH-metría fue similar en ambos grupos con respecto al tipo de reflujo (ácido, débilmente ácido y débilmente alcalino), pero el 75% de los pacientes sin respuesta al IBP tenían un trastorno esofágico funcional sobrepuesto. Estos resultados justificarían adicionar un neuromodulador cuando los síntomas persisten a pesar del IBP. En nuestro trabajo, empíricamente se adicionó una segunda dosis de IBP basados en hallazgos previos de que al dar dos dosis de IBP más del 96% de los pacientes logran suprimir la secreción de ácido (63) y si no había respuesta, se adicionó amitriptilina teniendo en cuenta la posibilidad de coexistencia de un trastorno funcional (34). El abordaje de pacientes con pirosis refractaria es complejo y se han ensayado diversos enfoques y estrategias. Este año, Vaezi y cols (109), reportaron que la utilización de un quelante de sales biliares IW3718 (Una presentación especial de colesevelam que le permite mantenerse en el estómago y atrapar los ácidos biliares) a dosis de 1,5 gramos dos veces al día, a la semana ocho, logró disminución del puntaje de pirosis 11.9% comparado con

placebo (58 vs 46%) ( $p=0.02$ ). En ese estudio, los pacientes incluidos debían tener síntomas de ERGE refractario a una dosis de IBP en las últimas ocho semanas (109). Esos resultados podrían explicarse por el efecto nocivo que tienen los ácidos biliares conjugados en el epitelio esofágico (109,110), sin embargo, la ganancia sobre placebo es solo del 12%. Consideramos que se necesitarían más estudios para determinar si esta forma novedosa de colesevelam sería más eficaz que adicionar una segunda de IBP para una satisfactoria supresión del ácido (21,33,35, 111). Otra estrategia empírica, para el tratamiento de pirosis refractaria es el tratamiento quirúrgico (112). Recientemente se comparó funduplicatura de Nissen por laparoscopia versus omeprazol 20 mg en ayunas y antes de cena más baclofén (inhibidor de la relajación del esfínter esofágico inferior), más Imipramina en pacientes con pirosis refractaria (112). El tratamiento quirúrgico fue más eficaz que el tratamiento médico (67% vs 28%,  $p=0.007$ ). Sin embargo, en cada grupo 40-50% de los pacientes tenían hipersensibilidad visceral y el resto, reflujo anormal de ácido (impedancio-pH-metría). Este último hallazgo, demuestra que no había un adecuado control de la secreción de ácido y por lo tanto, estaría indicado duplicar la dosis de IBP (21). Si la secreción de ácido no estaba correctamente suprimida, sería preferible aumentar la dosis de IBP en vez de realizar una cirugía. La pirosis refractaria a IBP, no es indicación de cirugía (13). El hecho de que casi la mitad de los pacientes tuvieran hipersensibilidad esofágica, no se descarta que la superioridad de la cirugía se deba a un efecto placebo. Por lo anterior, consideramos que los hallazgos de esa investigación no pueden ser extrapolables a otras poblaciones. Adicionalmente se ignora la prevalencia de metabolizadores rápidos o ultrarrápidos de IBP en esa población. Con esta información, estaría indicado utilizar IBPs no influidos por el CYP (12,13) si la prevalencia de esos genotipos es alta. Varios autores han destacado, que el tratamiento de la ERGE no es solamente suprimir la secreción de ácido con dosis mayores de IBP (34,106). El concepto fisiopatológico básico clásico de la ERGE, que la considera secundaria a una alteración en la relajación del esfínter esofágico, permitiendo el ascenso de ácido clorhídrico y bilis al esófago (113). Sin embargo, la ERGE es mucho más compleja y hay múltiples fenotipos individuales (113).

Consideramos que nuestro trabajo, muestra una alternativa empírica para el manejo cotidiano de los pacientes con ERGE y estos resultados, adicionan nueva evidencia para no apresurarse a utilizar de manera innecesaria impedancio-pH-metría en los pacientes que no responden inicialmente a IBP, como ha sido sugerido antes (14,43,114,115).

Nuestro trabajo tiene limitaciones. No se tomaron biopsias esofágicas a los pacientes que seguían con síntomas a pesar del neuromodador, para descartar esofagitis eosinofílica, muestra pequeña, no haber iniciado con pacientes de primera vez y haberlos seguido desde el inicio del IBP con dosis única y en adelante determinar en cada modificación del tratamiento cuánto era el rendimiento adicional de cada intervención sucesiva para poder establecer el rendimiento con este abordaje en la consulta externa, de la vida real de un país subdesarrollado. No obstante, hemos encontrado que en pacientes que no responden al tratamiento con IBP, optimizando el tratamiento se logra mejoría en el 86% de los pacientes y por lo tanto consideramos que antes de solicitar impedanciometría-pH-metría esofágica, se debería optimizar el tratamiento con la estrategia propuesta en este trabajo.

## **6. Conclusiones y Recomendaciones**

### **6.1. Conclusiones**

En los pacientes con ERGE y falta de respuesta al tratamiento con esomeprazol, la optimización planteada produjo un incremento significativo en el cumplimiento del tratamiento con el IBP (ESO), lo que se relacionó con una respuesta clínica favorable en el 75% de los pacientes. En los que no tuvieron respuesta al tratamiento con esomeprazol a dosis máxima, la adición de amitriptilina 12,5 mg noche junto con esomeprazol 40 mg dos veces al día, produjo la respuesta clínica en el 68,2% de los pacientes. El éxito acumulado con ambas estrategias fue del 86%, lo que tiene un valor terapéutico importante a tener en cuenta en el tratamiento cotidiano de estos pacientes.

El presente enfoque terapéutico de la ERGE no requirió del uso de estudios invasivos como impedancio-pH-metría. Representa el primer estudio en nuestro país y en Latinoamérica, que demuestra el importante beneficio que se obtiene con la optimización del tratamiento de la ERGE, aun sin realizar estudios esofágicos costosos.

### **6.1. Recomendaciones**

Se requieren investigaciones similares, para determinar si este enfoque terapéutico puede ser una alternativa para un país con limitaciones económicas en salud como es el caso de Colombia.



## **A. Anexo: Consentimiento Informado**





## Consentimiento Informado

### Impacto de la optimización del tratamiento en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico que tienen falta de respuesta clínica al IBP

**Dr. William Otero**

Gastroenterólogo, Profesor Titular de Medicina  
Universidad Nacional e Colombia

**Dr. Janer Lozano**

Médico Internista, Especialización en Gastroenterología  
Universidad Nacional e Colombia  
Teléfono de contacto: 301-4869960

Estimado paciente:

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) afecta al 13% de la población colombiana. Sus síntomas característicos son pirosis (ardor retroesternal) y regurgitación (agrieras, acidez), que se presentan mínimo dos veces por semana.

A nivel mundial, el tratamiento de estos síntomas se realiza con medicamentos que bloquean la producción de ácido que se llaman inhibidores de la bomba de protones (IBP), estos medicamentos son los siguientes: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol. Este último tiene ventajas sobre los demás y por eso, es el que utilizamos en nuestro servicio. No todos los pacientes que tienen ERGE son iguales. En cada uno influyen diferentes factores tales como como la obesidad, el estrés, el fumar. Así mismo, en muchos, la falta de mejoría a pesar de estar en tratamiento está relacionado con los siguientes factores: seguir con obesidad, fumar y no tomar correctamente los medicamentos. Esta última situación, consiste en tomar el medicamento de vez en cuando, tomarlo solamente cuando hay síntomas o tomarlo a cualquier hora.

Al igual que otras enfermedades como la hipertensión arterial, la ERGE no se cura; y por lo tanto, el tratamiento es permanente; los objetivos del tratamiento son: quitarle los síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones como úlceras del esófago, sangrado, estrechez del esófago e incluso cáncer.

No todos los pacientes con ERGE son iguales y en la nomenclatura de esta enfermedad los pacientes se dividen en dos grandes grupos: **Un primer grupo** son pacientes con síntomas de reflujo, pero que, al hacerles endoscopia alta, el esófago es **NORMAL**. **El segundo grupo de pacientes** son los que tienen síntomas de reflujo y al hacerles endoscopia presentan erosiones y otras alteraciones. La mitad de los pacientes que tienen endoscopia normal, en realidad no tienen enfermedad por reflujo, sino que tienen un esófago hipersensible a eventos normales de la vida cotidiana y el médico tiene que identificar esta circunstancia.

Los científicos han demostrado que cuando un paciente recibe una dosis al día de IBP en ayunas, media hora antes del desayuno, 45% de los pacientes no responden y es necesario adicionar una segunda dosis de IBP media hora antes de la cena. Así mismo se ha demostrado que cuando alguien recibe el IBP antes del desayuno y antes de la cena, el

90 % de los que siguen con agrieras o pirosis, no significa que les falte más medicamentos para bloquear el ácido, sino que además del reflujo que ya está controlado, tienen SUPERPUESTO un trastorno de hipersensibilidad del esófago y no un exceso de ácido que necesite ser controlado con más remedios. A este último grupo, en la actualidad, los expertos recomiendan adicionar medicamentos que se llaman neuromoduladores tales como: amitriptilina, nortriptilina, trazodona y citalopram que son medicamentos utilizados para la depresión, pero para los pacientes con ERGE no se administran porque el paciente tenga depresión, sino porque estos medicamentos tienen la capacidad de aliviar esos síntomas remanentes y además se utilizan en dosis muy bajas. De todos los medicamentos anteriores, hemos decidido utilizar amitriptilina por presentar efectos adversos leves con un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes de son: somnolencia, mareo, náuseas, boca seca, ganancia de peso, retención urinaria, estreñimiento, sudoración, cefalea, irritabilidad, palpitaciones, diarrea y visión borrosa.

Todos los medicamentos mencionados, son los que se deben utilizar en la ERGE. La amitriptilina se utiliza en medicina desde hace más de 60 años y recientemente se descubrió que es eficaz en las alteraciones funcionales del esófago.

Con base en lo anterior, los expertos en ERGE estamos interesados en atender a cada paciente con esta enfermedad, optimizando el tratamiento, de acuerdo con cada tipo de paciente y teniendo en cuenta las circunstancias anteriormente informadas.

A usted se le ha diagnosticado ERGE y será tratado de acuerdo con su perfil de síntomas y respuesta a los IBP, teniendo en cuenta toda la información previa. Por lo anterior, queremos hacer un seguimiento muy preciso de sus síntomas y para poder tener ese seguimiento basado en la evidencia científica, lo invitamos a que participe en este estudio de **OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE REFLUJO GASROESOFAGICO**, que hace parte de un programa de atención personalizada de los pacientes con diferentes tipos de enfermedades. El objetivo final de este estudio es conocer la evolución de nuestros pacientes con ERGE, escalando correctamente los diferentes pasos.

Si usted está de acuerdo en participar en esta investigación lo invitamos a firmar el presente consentimiento informado. El propósito es que podamos realizar un seguimiento permanente de su enfermedad y tratar su cuadro clínico con base en la mejor evidencia científica publicada. Cualquier inquietud adicional gustosamente podemos resolverla.

Si usted decide no participar en esta optimización de su tratamiento, su atención seguirá siendo de la más alta calidad y el tratamiento mencionado no será diferente al de aquel paciente que participe en el estudio, ya que es la forma correcta de hacerlo; sin embargo, no tendremos en cuenta su caso para conocer la evolución de la ERGE en nuestros pacientes.

**PACIENTE**  
NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA: \_\_\_\_\_  
CEDULA: \_\_\_\_\_

**TESTIGO**  
NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA: \_\_\_\_\_  
CEDULA: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**B. Anexo: Formato seguimiento  
optimización del tratamiento de la  
ERGE**



## Seguimiento optimización del tratamiento de la ERGE

### Identificación

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

# Historia Clínica: \_\_\_\_\_ correo electrónico: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Control: Primera vez: \_\_\_\_\_, Control Número: \_\_\_\_\_

### Examen físico:

Peso: \_\_\_\_\_(Kg) Talla: \_\_\_\_\_(m)

¿Tiene diagnóstico de reflujo o ha tenido agrieras y/o ardor retroesternal?:

Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

### Seleccione cual es la dosis de esomeprazol que viene tomando:

**Esomeprazol 40 mg al día** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Toma el esomeprazol así:**

¿30 minutos antes del desayuno? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

¿Lo toma todos los días? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Cumple con el tratamiento** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ (respondió si a las dos Preguntas)

**Esomeprazol 40 mg dos veces al día** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Toma el esomeprazol así:**

¿30 minutos antes del desayuno y cena? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

¿Lo toma todos los días? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Cumple con el tratamiento** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ (respondió si a las dos Preguntas)

**Esomeprazol 40 mg dos veces al día** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Con Amitriptilina 12,5 mg cada 12 horas**

**Toma el esomeprazol así:**

¿30 minutos antes del desayuno y cena? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

¿Lo toma todos los días? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

¿Toma amitriptilina todos los días? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Cumple con el tratamiento** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ (respondió si a las tres Preguntas)

**Otras dosis de esomeprazol diferentes**

¿Cómo se lo toma? \_\_\_\_\_

### Síntomas de reflujo gastroesofágico: agrieras o ardor retroesternal

Dos o menos episodios por semana: \_\_\_\_\_ (Reflujo Controlado)

Tres o más episodios por semana: \_\_\_\_\_ (Reflujo no Controlado)

**Conducta:**

**Seguir la conducta:**

**1. Marque con una x la conducta que se va a tomar:**

1. Reflujo Controlado:

\_\_\_\_\_ Continua con igual tratamiento con el que viene (Iguales dosis de esomeprazol y amitriptilina)

2. Reflujo no Controlado (tres o más episodios de reflujo por semana)

\_\_\_\_\_ No cumple con el tratamiento: se deja igual dosis de esomeprazol con la que venía y se le educa sobre la forma apropiada de tomárselo (tomarlo 30 min antes del desayuno y/o cena y tomárselo de forma continua).

\_\_\_\_\_ Cumple con el tratamiento y toma esomeprazol 40 mg 30 minutos antes del desayuno: Formular 40 mg 30 minutos antes del desayuno y 40 mg 30 minutos antes de la cena.

\_\_\_\_\_ Cumple con el tratamiento y toma esomeprazol 40 mg, 30 minutos antes del desayuno y 30 minutos antes de la cena: Formular esomeprazol 40 mg 30 min antes del desayuno y 30 min antes de la cena, más amitriptilina 12,5 mg cada 12 horas (se iniciará 12,5 mg en la noche por 1 semana y si hay tolerancia se aumentará la dosis a 12,5 mg cada 12 horas).

\_\_\_\_\_ Cumple con el tratamiento, pero tiene dosis diferentes a esomeprazol 40 mg antes del desayuno o 40 mg antes del desayuno y cena; se le aumenta la dosis a 40 mg 30 minutos antes del desayuno o 40 mg 30 minutos antes del desayuno y 40 mg 30 minutos antes de la cena (tomarlo de forma continua).

**2. ¿Tiene esofagogastroduodenoscopia?**

Si \_\_\_\_\_, entonces anote si tiene esofagitis:

Esofagitis Si \_\_\_\_\_ Grado de esofagitis: A: \_\_\_\_ B: \_\_\_\_ C: \_\_\_\_ D: \_\_\_\_

Esofagitis No \_\_\_\_\_ (Entonces es un NERD)

No \_\_\_\_\_, entonces solicite una esofagogastroduodenoscopia

**C. ¿Tiene criterios de exclusión del estudio (Ver listado)? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_**

Si tiene criterios de exclusión del estudio, ¿Cuáles son estos?

\_\_\_\_\_

Si No tiene criterios de exclusión del estudio entonces: **Consentimiento informado**

**Personal de salud responsable:**

\_\_\_\_\_

## **Instrucciones de diligenciamiento del Anexo 2**

**Diligenciar por el paciente:** Poner al paciente a llenar la información.

### **Identificación:**

Nombres: primer nombre y apellido.

Edad en años

Género: Masculino colocar la letra M, Femenino colocar la letra F.

# Historia clínica: colocar el número de cédula del paciente.

Correo electrónico: coloque la dirección completa

Ocupación: actividad laboral a la cual se dedica.

Número de teléfono: coloque el número de celular de contacto, en caso de no tener colocar el número de teléfono fijo.

Fecha: Colocar día, mes y año de la fecha en que el paciente asiste a la consulta

Control: marque si es la primera vez que se registra en el registro de la investigación, en caso contrario coloque el número de control.

### **Examen físico:**

Peso: colocar el peso en Kg y colocar la talla en cm, posteriormente se calculará el IMC

**Marque con una X si el paciente tiene antecedente de reflujo o si tiene en síntomas de reflujo pirosis o regurgitación.**

**Seleccione la dosis de esomeprazol que viene tomando**

Esomeprazol 40 mg al día

Esomeprazol 40 mg dos veces al día

Esomeprazol 40 mg dos veces al día con Amitriptilina 12,5 mg cada 12 horas

Otras dosis de esomeprazol diferentes

Y señalar en cada uno si cumple con el tratamiento: lo toma 30 min antes de las comidas y de forma continua

**Marcar con una x si el paciente tiene síntomas de ERGE**

Controlados si tiene dos o menos episodios por semana, o si no están controlados si tiene tres o más episodios por semana.

**Diligenciar por el médico:** En estos se diligenciará por parte del médico o personal contratado para el estudio.

**Marque con una x la conducta que se va a tomar de acuerdo con la situación clínica:**

Está controlado el reflujo, No está controlado el reflujo (diferentes alternativas), se debe ver reflejado en la formula médica y recomendaciones dadas por el médico y personal de la investigación.

**¿Tiene esofagogastroduodenoscopia?** Verificar si tiene endoscopia de vías digestivas altas, si no la tiene se realizará orden para que se la realice, y si la tiene anotar si tiene esofagitis, en caso de que la tenga anotar el grado de esofagitis, en caso de no tener esofagitis entonces se considerará un reflujo no erosivo (NERD)

**¿Tiene criterios de exclusión para el estudio (Ver listado que se dejará en el consultorio)?** Si no los tiene participará en el estudio y si los tiene entonces hacer firmar el consentimiento informado.

**Personal de salud responsable:** coloque el nombre de quien diligencia el registro.





**C. Anexo: Información y  
recomendaciones para el paciente**



# Información y recomendaciones que se dan al paciente con reflujo gastroesofágico que requiere optimización del tratamiento

El reflujo gastroesofágico se produce porque el contenido del estómago se devuelve al esófago y el ácido regurgitado produce irritación en el esófago, manifestándose con síntomas como agrieras y pirosis (sensación de ardor retroesternal). Es una enfermedad que tiene un curso crónico.

El reflujo puede producir erosiones en el esófago con diferente grado de severidad; llegando a producir a largo plazo complicaciones como:

- Estenosis del esófago: el esófago se cierra y no permite que los alimentos pasen al estómago
- Esófago de Barrett: Condición que puede llegar a transformarse en un cáncer de esófago.
- Cáncer de esófago: tumor maligno que afecta la parte final del esófago y que puede invadir localmente causando dificultad para pasar los alimentos al estómago o extenderse localmente a órganos del tórax o abdomen, así como a órganos más distantes.

El pilar del tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico es el uso medicamentos del tipo **Inhibidores de bombas de protones IBP** del cual hace parte el **esomeprazol**; éste disminuye la producción de ácido en el estómago, con esto se logra que los síntomas del reflujo mejoren y además se curen las erosiones del esófago, evitando las complicaciones del reflujo.

El tratamiento con esomeprazol se inicia a dosis bajas de 20 mg al día, sin embargo 4 de cada 10 pacientes pueden no tener mejoría de los síntomas. En estos casos al no tener respuesta se debe optimizar el tratamiento, lo cual consiste en:

1. El medicamento (Esomeprazol) debe ser prescrito correctamente, debe ser tomado continuamente y de forma ininterrumpida, 30 minutos antes de las comidas (desayuno y/o cena) para que puedan verse los efectos del tratamiento.
2. Únicamente cuando usted se tome correctamente el Esomeprazol y no presente respuesta clínica (mejoría de los síntomas), su médico tratante aumentará la dosis del medicamento, según el protocolo de la presente investigación.
3. Existen creencias erróneas de los pacientes sobre los efectos adversos de los IBP, se menciona que favorecen: la neumonía, osteoporosis, alteración de la absorción de la vitamina B12, e inclusive se les ha culpado de causar demencia; sin embargo, lo publicado sobre esto carece de soporte científico y hasta el momento no hay evidencia consistente de dichos efectos adversos. Por el contrario, los inhibidores de bombas de protones son medicamentos que se usan a gran escala y se han utilizado durante más de 25 años, lo que ha permitido demostrar su gran utilidad y seguridad.
4. El abandono del tabaquismo permite mejorar los síntomas del reflujo y además disminuye el riesgo de cáncer gastrointestinal y de otros órganos.

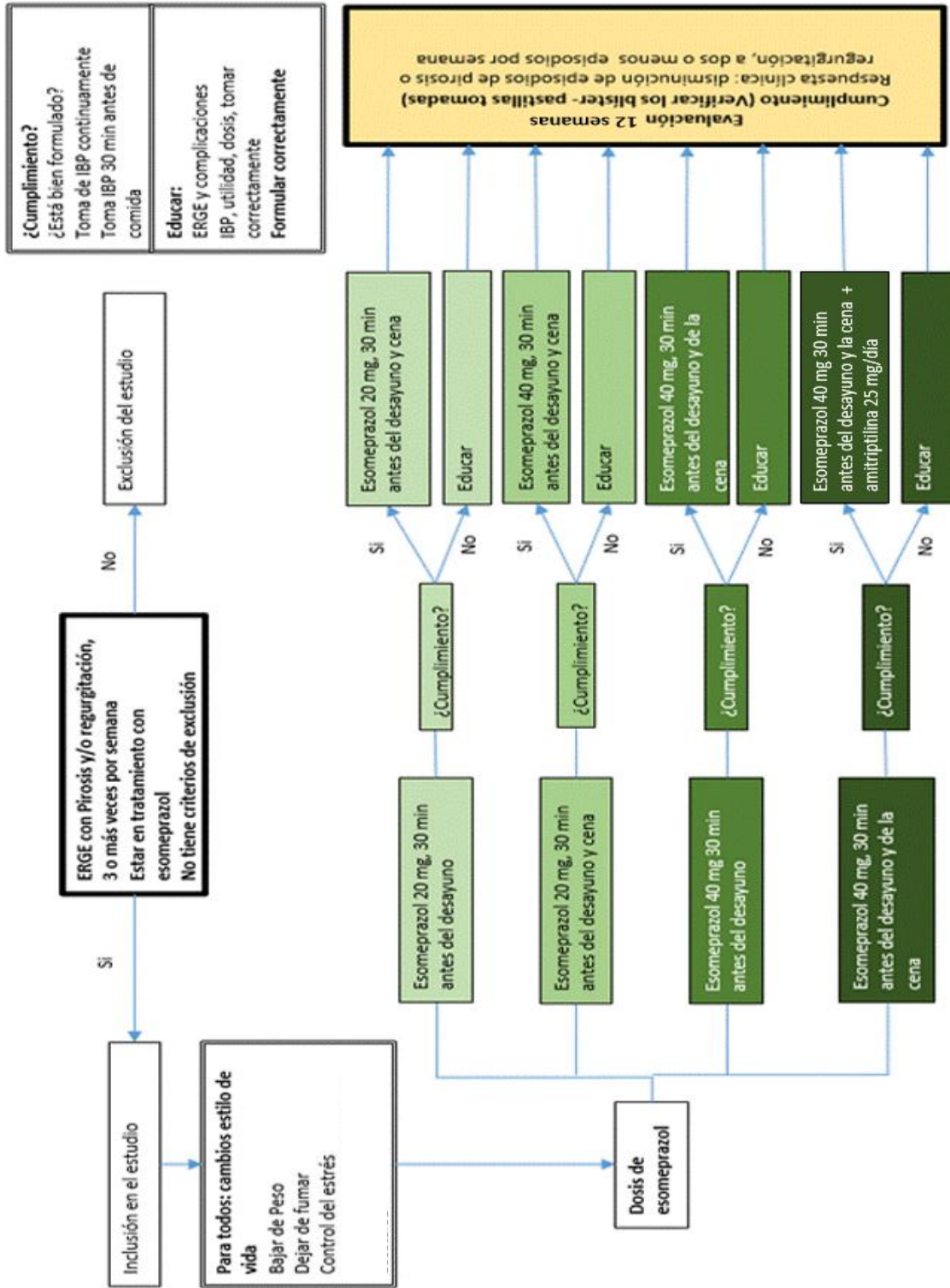
5. Bajar de peso disminuye la presión de los órganos intraabdominales lo que reduce los episodios de agrieras; para esto se le darán recomendaciones sobre la dieta a seguir y sobre la práctica de ejercicio diario.
6. Será enviado a Cirugía bariátrica si su Índice de Masa corporal (IMC) es:
  - a. Igual o mayor a 35 y tiene alguna de estas condiciones: hipertensión, diabetes, hígado graso.
  - b. Igual o mayor a 40.
7. Recomendaciones para reducir peso corporal
  - a. Reducir el consumo de azúcares simples (postres, chocolatinas, panela, etc.)
  - b. No tomar bebidas endulzadas con azúcar. Tomar bebidas sin azúcar (ver indicaciones nutricionales en cada producto).
  - c. Usar endulzantes artificiales: sabro o estevia.
  - d. Comer una sola porción de harinas en cada comida.
  - e. Complementar con alimentos como: productos cárnicos: pollo, pescado, carne de res, ensaladas, verduras y frutas excepto banano.
  - f. Comer lentamente y masticar bien los alimentos.
  - g. Realizar ejercicio diariamente por 30 minutos, caminata, trote entre otros, de acuerdo con su capacidad física.
8. Recomendaciones generales sobre el manejo del estrés.

La falta de respuesta al tratamiento con esomeprazol (IBP), se produce en el 75% de los casos porque la persona ha desarrollado hipersensibilidad del esófago y por lo tanto se puede modificar dicha sensibilidad con medicamentos como es el caso de la amitriptilina, el cual puede ser la alternativa a la persistencia de los síntomas de reflujo a pesar de un óptimo tratamiento con esomeprazol.

## **D. Anexo: Flujograma de Intervenciones**



# Flujograma de Intervenciones



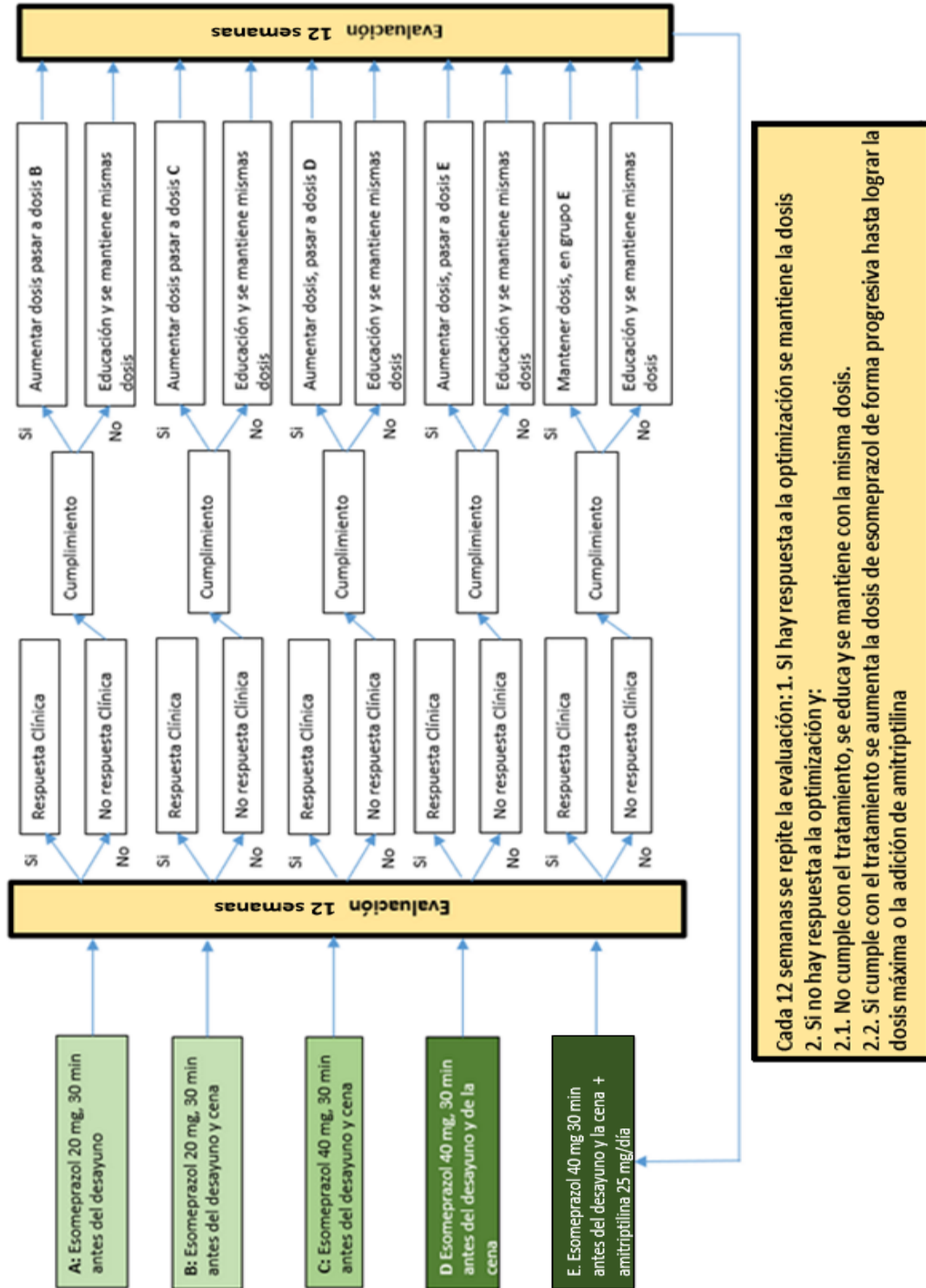




## **E. Anexo: Flujograma de seguimiento**



# Flujograma de Seguimiento





## Bibliografía

1. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update of the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63(6):871-80.
3. Páramo-hernández DB, Albis R, Galiano MT, Molano B De, Rincón R, Pineda-ovalle LF, et al. Prevalence of Gastro-Esophageal Reflux Symptoms and Associated Factors : A Population Survey in the Principal Citie. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(4):5–12.
4. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2128–2138.
5. Chuang TW Chen SC, Chen KT. Current Status of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2017;80(3):396-404.
6. Alzubaidi M, Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleve Clin J Med* 2015;82(10):685-692.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1383–1391.
8. Gyawali P, Kahrilas P, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67(7):1351–1362.
9. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 (6):1368-79.
10. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39): e8120.

11. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders in the US. *Drugs* 2002;62(7):1091-118.
12. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, Schaeffeler E, Leodolter A, Malfertheiner P, Treiber G. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):627-34.
13. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2017;30(9):1-15.
14. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):308-28.
15. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):376-82.
16. Hallan A, Bomme M, Hveem K, Møller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(3):393-400.
17. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):171-7.
18. Song Eu, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(2): 471–477.
19. Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Association between dinner-to-bed time and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2633-6.
20. Kahrilas PJ; Boeckxstaens G, Smout A. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013; 27(3): 401–414.
21. Richter J. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(12):658-64.
22. Ahlawat SK, Mohi-Ud-Din R, Williams DC, Maher KA, Benjamin SB. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2019-24.

23. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1798–1810.
24. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2):79–94.
25. Dickman R, Boaz M, Aizic S, Beniashvili Z, Fass Ronnie, Niv Yaron. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17(4):387-394
26. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):377–385.
27. Gosselin A, Luo R, Lohoues H, et al. The impact of proton pump inhibitor compliance on health-care resource utilization and costs in patients with gastroesophageal reflux disease. *Value Health*. 2009;12(1):34–39.
28. Johnson DA, Lauritsen K, Junghard O, Levine D. Evaluation of symptoms is an unreliable predictor of relapse of erosive esophagitis in patients receiving maintenance PPI therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(4 Suppl 1): A540.12.
29. Fass R, Thomas S, Traxler B, Sostek M. Patient reported outcome of heartburn improvement: doubling the proton pump inhibitor (PPI) dose in patient who failed standard dose PPI vs. switching to a different PPI. *Gastroenterology*. 2004;146: A37.
30. Hungin AP, Rubin G, O’Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999;49(443):463–464.
31. Gunaratnam NT, Jesup TP, Inadomi J, et al. Suboptimal proton pump inhibitor dosin is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(10):1473-7.
32. Chey WD, Inadomi JM, Booher AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW. Primary-care physicians’ perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1237–1242.
33. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also

- Have Functional Esophageal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17(6):1073–1080.
34. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154 (2):302-18.
  35. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(11):1557-74.
  36. Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):251-259.e1.
  37. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (3):414-421.
  38. Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, et al. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):217–24.
  39. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):670–8.
  40. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1662–7.
  41. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):365–70.
  42. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, Spechler SJ, Shaheen NJ, Richter J, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: Recommendations from an expert Panel. *Am J Gastroenterol* 2018;113(7): 980-986.
  43. Yadlapati R, De lay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med Clin N A,* 2019;103 (1): 15-27.



44. Santa María M, Jaramillo M, Otero W. Validación del cuestionario de reflujo gastroesofágico GERDQ en una población colombiana. *Rev Col Gastroenterol* 2013;28(3):199-206.
45. Jones OJ, J Dent, N Vakil, K Halling, B Wernersson, T Lind. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Therapy* 2009;30(10):1030-8.
46. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Validation of the reflux disease questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in primary care. *Gut* 2007; 56(Suppl 111): 328. Abs OP-G-328.
47. Prakash Gyawali C, Kahrilas P, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67(7):1351–1362.
48. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, et al. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(4):389–396.
49. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15.
50. Ness-Jensen, Hveem K, El-serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016. 14(2):175-182.
51. Castillo R, Otero W TA. Impacto de las medidas generales en el tratamiento del reflujo gastroesofágico: una revisión basada en la evidencia. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(4):431–6.
52. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, 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(8):747–757.
53. Hussain ZH, Henderson E, Maradey-Romero C, George N, Fass R, Lacy BE. The proton pump inhibitor non responder: a clinical conundrum. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(8): e106.
54. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27 Suppl 3:3-7.

55. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):107-13.
56. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan LM, Wolfe MM. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. *Am J Med*. 2001;111(6):469-73.
57. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154(2):302–318.
58. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(2):141–146, e87.
59. Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion*. 2012;86(4):315–322.
60. Yamashita H, Ashida K, Fukuchi T, et al. Combined pH-impedance monitoring and high-resolution manometry of Japanese patients treated with proton-pump inhibitors for persistent symptoms of non-erosive reflux disease. *J Smooth Muscle Res*. 2012;48(5–6):125–135.
61. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):281–294.
62. Bautista JM, Wong WM, Pulliam G, Esquivel RF, Fass R. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms while on standard dose anti-reflux medications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(10):1909-15.
63. Charbel s, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):283-289.
64. Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, et al. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2387-93.
65. Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, Neri M, Mauro A, Efthymakis K, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 40(10):1074-1081.

66. Azzam RS. Are the persistent symptoms to proton pump inhibitor therapy due to refractory gastroesophageal reflux disease or to other disorders? *Arq Gastroenterol*, 2018; 55 (Supl 1): 85-91.
67. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674–83.
68. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):443–7.
69. Miwa H, Kondo T, Oshima T, et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity – overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(4):353–62.
70. Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, et al. Multi-modal induction and assessment of allodynia and hyperalgesia in the human oesophagus. *Eur J Pain*. 2003;7(6):539–49.
71. Hobson AR, Khan RW, Sarkar S, et al. Development of esophageal hypersensitivity following experimental duodenal acidification. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):813–20.
72. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, et al. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet*. 2000;356(9236):1154-1159.
73. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:824-33.
74. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, et al. Concomitant symptoms itemized in the Reflux Disease Questionnaire are associated with attenuated heartburn response to acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1354–60.
75. Xiong N, Duan Y, Wei J, Mewes R, Leonhart R. Antidepressants vs. Placebo for the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 659.
76. Woo et al. Low dose amitriptyline combined with proton pump inhibitor for functional chest pain. *W J Gastroenterol* 2013; 19(30): 4958-4965.
77. You LQ, Liu J, Jia L, Jiang SM, Wang GQ, Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects *W J Gastroenterol* 2013; 19(42):7455-7460.
78. Yadlapati R, Hungness ES, Pandolfino JE. Complications of Antireflux Surgery. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(8):1137-1147.

79. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4): 586–97.
80. Fernando HC. Endoscopic fundoplication: patient selection and technique. *J Vis Surg*. 2017;3:121.
81. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, et al. Gastroesophageal reflux disease: a review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(1): 77–83.
82. Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5,502 operations. *Br J Surg*. 1999;86(12):1573–77.
83. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, et al. Association between laparoscopic antireflux surgery and recurrence of gastroesophageal reflux. *JAMA*. 2017;318(10):939–46.
84. Wo JM, Trus TL, Richardson WS, et al. Evaluation and management of postfundoplication dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(11):2318–22.
85. Rouphael C, Padival R, Sanaka MR, Thota PN. Endoscopic Treatments of GERD. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(1):58-71.
86. ASGE Technology Committee, Thosani N, Goodman A, Manfredi M, Navaneethan U, Parsi MA, et al. Endoscopic anti-reflux devices [with videos]. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):931–48.
87. Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1058– 67.
88. Pearl J, Pauli E, Dunkin B, Stefanidis D. SAGES endoluminal treatments for GERD. *Surg Endosc*. 2017;3(10):3783–90.
89. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and ítem selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
90. Xiao-Li, GuanHuiWang. *International J Nursing Sciences*. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literatures review. 2015;2(1):110-114.
91. Manterola C, Urrutia S, Otzen Tamara. Calidad de vida relacionada con salud. Instrumentos de medición para valoración de resultados en cirugía digestiva alta. *Rev Chil Cir* 2014 jun: 66 (3): 274-282.
92. Velanovich V, S.R. Vallance, J.R. Gusz, F.V.Tapia, M.A. Harkabus. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996;18(3):217-224.

93. Chan Y, Ching JY, Cheung CM, Tsoi KK, Polder-Verkiel S, Pang SH. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire *Aliment Pharmacol Ther*, 2010(3);31:452-460.
94. Raymond JM, Gywali CP, Bechade D, Smith D, Mathiex H, Poynard T et al. Assesment of quality of life of patients with gastroesophageal reflux. Elaboration and validation of a specific questionnaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999(1):32-39.
95. Holtmann G, Chassany O, Devault KR, Schmitt H, Gebauer U, Doerfler H, et al. International validation of a health-related quality of life questionnaire in patients with erosive gastro-oesophagela reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(6):615-625.
96. Zeman Z, Rozxa S, Tihanyi T, Tarko E. Psychometric documentation of a quality of life questionnaire for patients undergoing antireflux surtury (QOLARS). *Surg Endosc* 2005; 19(2):257-261.
97. Wiklund IK, Junghard O, Grace E, Talley NJ, Kamm M, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Quality of life in reflux and dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD). *Eur J Surg Suppl* 1998;(583):41-49.
98. Eggleston A, Farup C, Meier R. The domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST): design, subjects and methods. *Scand J Gastroenterol Supp* 1999: 231:9-14.
99. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and ítem selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
100. Maleki I, Masoudzadeh A, Khalilian A, Elnaz Daheshpour E. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. 2013 Spring;6(2):96-100.
101. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-6.
102. Lugo L, García H, Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud sf-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2006;24(2): 37-50.
103. <https://www.optum.com/solutions/life-sciences/answer-research/patient-insights/sf-health-surveys/sf-36v2-health-survey.html> (Acceso el 09 de junio de 2019).

104. Gomez E, Gonzalez R, Alvarado M, Avila R, Prieto A, Valbuena T, et al. Eosinophilic esophagitis: review and update. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:247.
105. US Food and Drugs: Citalopram (marketed as Celexa) Information. 07/09/2015. Último acceso en: 20/07/2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/citalopram-marketed-celexa-information>.
106. Faruqi AA. Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Anxiety: Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Amitriptyline and Pantoprazole. *Gastroenterology Res*. 2017; 10(5): 301-304.
107. Fass R, Murthy U, Hayden CW, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1595-1603.
108. Ates F, Vaezi MF. New Approaches to Management of PPI-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12(1):18-33.
109. Vaezi MF, Fass R, Vakil N, et al. IW-3718 Reduces Heartburn Severity in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020;158(8):2093–2103.
110. Gadacz T, Zuidema G. Bile acid composition in patients with and without symptoms of postoperative reflux gastritis. *Am J Surg* 1978;135(1):48–52.
111. Fass OZ, Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders-a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(1):161-164.
112. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513-1523.
113. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019;68(10):1731-1750.
114. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):665-676.

115. Katzka DA, John E, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(4):767-776.